

Zur Behandlung der Multiplen Sklerose mit Cortisonen

Friedrich Blumenschein

1962

Aus der Nervenlinik der Stadt und Universität Frankfurt a.M.
(Direktor: Prof. Dr. Jürg Zutt)

Zur Behandlung der Multiplen Sklerose mit Cortisonen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Friedrich Blumenschein
aus Zittau

Frankfurt am Main 1961



Dekan: Prof. Dr. K. Herzberg
Referent: Prof. Dr. R. Frowein
Korreferent: Prof. Dr. F. Hoff
Mündliche Prüfung: 16.4.1962

Inhaltsverzeichnis:

=====

I) Begründung der Cortison-Therapie	Seite 2
a) Ansichten über Wesen und Pathogenese der MS	
b) die pharmakodynamischen Wirkungen der NNR-Hormone	
c) die bisher zur Verwendung gekommenen NNR-Hormone	
d) Strukturformeln und einige Handelsnamen der Hormone	
= Tabelle I	" 4
II) Literatur	" 5 - 27
a) Literatur-Auszüge	" 5 - 14
b) Zusammenfassung der wesentlichsten Angaben aus der Literatur	" 15 - 27
Tabelle (II) der gebrauchten Dosierungen	" 17
Tabelle (III) der Besserungsquoten	" 24
III) Eigene Beobachtungen	" 28 - 44
Dosierung	" 28 - 29
Legende zu Tabelle IV und V	" 30
Zusammenfassung der Besserungsraten = Tabelle IV	" 31
Zusammenfassung der Fälle mit Syndrom, Liquorbefund, Medikament, Dosierung, Schweregrad der Krankheit, Besserungsrate, Katamnese = Tabelle V	" 32
Kasuistik und Erfolgsbeurteilung der Fälle 1 - 34	" 33 - 36
Wiederholte Cortison-Anwendung	" 37 - 38
Vergleich mit früheren Schüben	" 39
Syndrom-Typ und Besserung, Verhütung neuer Schübe	" 40
Dosierung und Erfolg	" 41 - 42
Liquorbefunde	" 42 - 44
Diskussion der Ergebnisse	" 44 - 46
IV) Zusammenfassung	" 47
V) Literatur-Verzeichnis	" 48 - 50

Seitdem die Hormone des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems und ihre Derivate für therapeutische Zwecke zur Verfügung stehen, hat ihre Anwendung einen großen Umfang erreicht. Unter den Krankheiten, welche im letzten Jahrzehnt mit diesen Hormonen behandelt wurden, befindet sich auch die Multiple Sklerosé.

Es handelt sich bei der Multiplen Sklerose um eine entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems und in manchen Fällen auch der peripheren Nerven, die umschriebene Narben hinterläßt, innerhalb derer die Markscheiden zerstört sind.

Die Pathogenese und Ätiologie ist ungeklärt. Von den Autoren, welche sich damit befaßt haben, wurden und werden darüber unterschiedliche Anschauungen vertreten.

Die Annahmen, daß es sich um eine Krankheit mit spezifischen bakteriellen Erregern handle, das vielleicht eine Intoxikation, eine Durchblutungsstörung, Stoffwechselanomalien oder eine Heredodegeneration dem Leiden zu Grunde liege, sind in den Hintergrund getreten. - In den letzten Jahren hat sich mehr und mehr die Anschauung durchgesetzt, daß es sich bei der MS mit ihrem entzündlichen Charakter entweder um die seltene Verlaufsform einer Virus-Infektion handle, welche von vielen Menschen durchgemacht wird (Schaltenbrand) oder daß die MS durch eine unspezifische allergische Reaktion auf alle möglichen banalen Infekte zustande komme und in ihrer Ätiologie mit dem Rheumatismus des Bewegungsapparates zu vergleichen sei (Pette).

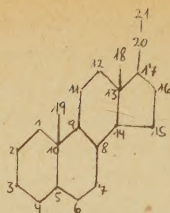
Die Überlegungen, welche zur Anwendung der Hypophysen-Nebennierenrinden-Hormone bei der Multiplen Sklerose führten, sind unterschiedlich. Sie finden ihre Begründung einmal in dem entzündlichen Charakter der Krankheit und zum anderen in den bekannten pharmakodynamischen Wirkungen dieser Hormone. Unter diesen Wirkungen war es vor allem die Fähigkeit, mesenchymale Reaktionen zu unterdrücken und somit entzündungs-, exsudations- und proliferationshemmend zu wirken, welche eine Verwendung der NNR-Hormone bei der MS angezeigt erscheinen ließ.

Unter den verwendeten Hormonen war anfangs das adrenocorticotrope (=ACTH) und später das der Gruppe der Glucocorticosteroide zugehören-

de Cortison (= 17-oxy-11-dehydrocorticosteron) maßgebend. Dazu kamen in den letzten Jahren die verbesserten dehydrierten Cortison-Derivate Prednison und Prednisolon (= Dehydro-Cortison bzw. Dehydro-Hydrocortison), welche die unerwünschten Nebenwirkungen der anfangs gebrauchten Präparate in geringerem Ausmaß zeigen oder zeigen sollen. In neuester Zeit ist die Reihe dieser verbesserten Cortison-Derivate mit den fluorierten Prednisolonabkömmlingen Triamcinolon und Dexamethason fortgesetzt worden. Diese letzten beiden Präparate fanden in der uns bekannten Literatur der Cortison-Behandlung der MS noch keine Erwähnung.

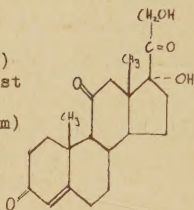
Auf der folgenden Seite sind die NNR-Hormone, ihre Derivate, die Strukturformeln und einige Firmennamen dieser Präparate aufgeführt.

Das Cortison und seine Derivate:



Cortison

Incortin
Scheroson (Schering)
Cortison (Ciba, Höchst
dembach-Roussel)
Adrosan (Organopharm)
Cortone (Knoll
Merck-USA)

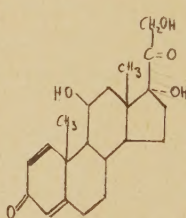
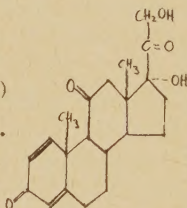


Hydrocortison

Cortisol
Incortin H
Ficortil (Pfizer-
Bechringer)
Scheroson F (Schering)
Hydrocortison (Ciba,
Höchst, Vernehen,
Dembach-Roussel)
Hydro-Adreson (Orgph.)

Prednison

Decortin (Merck)
Ultracorten (Ciba)
Hostacortin (Höchst)
Pyracortin
" = Prednison + Pyramid.
Cortisid (Boehr.)
Cortidelt (Dembach/
-Roussel)
Ketecort
(Desitin)
Di-Adreson (Organon)/Meticorten (Schering)
USA

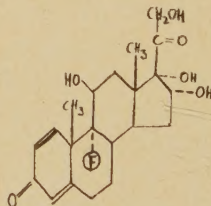
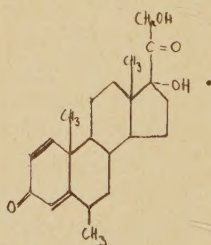


Prednisolon

Decortin H (Merck)
Hostacortin H (Höchst.)
Deltacortril (Pfizer)
Ultracorten H (Ciba)
Ketecort H (Desitin)
Di-Adreson-F (Organ.)
Scherisolon (Schering)
Codelcortrone (Knoll
Merck-USA)
Meticortelone
(Schering-USA)

6-methyl-prednisolon = Medrol

Urbason (Höchst)

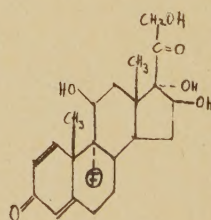


Triamcinolon

Delphicort
= Ledercort
= Aristocort (USA)
(Lederle)
Volon (v. Heyden)

Dexamethason

Fortecortin (Merck)
Decatrone (Pharma-
Stern)
Millicorten (Ciba)
Oradexon (Organon)
Dexa-Cortidelt
(Dembach-Roussel)
Dexa-Scheroson
(Schering)
Decadron (Merck USA)



Im folgenden werden aus den uns bekannten Veröffentlichungen der Jahre 1950 - 1960 einige wichtige Daten und Hinweise in kürzester Form wiedergegeben:

Jönsson, Britta; von Reis, Gösta; Sahlgren, Ernst. (1950) ¹

2 Patienten wurden mit ACTH behandelt.

Dosierung: für 4 bzw. 5 Tage etwa je 25 mg/die

Erfolge: deutliche Abnahme der Spasmen und cerebellar-ataktischen Erscheinungen; Nystagmus, die Reflexlosigkeit der Bauchdecken, Babinski und Spinalautomatismen blieben unbeeinflusst.

Fog, Forben (1952) ²

20 Patienten wurden mit ACTH behandelt.

Dosierung: in mehreren 4-6 täglichen Perioden 40-60 mg/die

Erfolge: bei nahezu allen Patienten eine deutliche Besserung des Befindens in deutlicher Abhängigkeit von der Ausscheidungskurve der 17-keto-steroiden. Diese Besserung blieb bei einigen Patienten erhalten, bei der Mehrzahl kehrte nach Absetzen des Medikamentes der Befund zur Ausgangslage zurück. - Dosiserhöhung blieb ohne Wirkung.

Glaser, G.H.; Meritt, H.H. (1952) ³

33 Patienten wurden mit ACTH und Cortison behandelt.

Dosierung: ACTH für 14 Tage 80-100 mg/die oder Cortison 200 mg/die initial, 100 mg/die für 14 Tage
danach u.U. Cortison-Erhaltungsdosis 75-150 mg/die

Erfolge: bei einer Krankheitsdauer von weniger als 2-3 Jahren erschien die Cortison-Behandlung am erfolgversprechendsten. In diesem Stadium seien Therapie-Erfolge aber auch am schwersten zu beurteilen, weil die Neigung zu Spontanremissionen am größten sei.

von Reis, Gösta; Sahlgren, Ernst; Jönsson, Britta (1954) ⁴

51 Patienten wurden mit ACTH und Cortison behandelt.

Dosierung: ACTH 1.u. 2. Tag je 60 mg, dann 40 mg/die, insg.ca 531 mg
Cortison 1.-3.Tag fallend 300-100 mg/die

ab 4.Tag fallend auf 25 mg/die, insg. ca 900 mg

Bei 7 Patienten wurden beide Medikamente im Verlaufe derselben Behandlung nacheinander verabfolgt.

Erfolge: in 74% der Fälle Besserung, davon in 68% beträchtliche Besserung und in 48% fast vollständige Restitution. - Je frischer das Krankheitssymptom, desto besser zu beeinflussen. - Je jünger der Patient, um so größere Erfolgchance. - Zahl vorhergehender Schübe ohne Einfluß auf Erfolg. - Gleich gute Resultate bei Paresen, ataktischen Erscheinungen und Störungen der Blasenfunktion. - Sehstörungen von mehr als 1 Jahr Dauer waren nicht zu beeinflussen.

Bei neuen Schüben wurde die Kur wiederholt. Auch dabei waren Erfolge zu beobachten. Zur Abgrenzung der Erfolge gegen Spontan-Remissionen werden die raschen Erfolge innerhalb 24 Stunden angeführt.

Spira, Ralph; Einhorn, A.V. (1955) ⁵

9 Patienten wurden mit ACTH und Cortison behandelt.

Dosierung: 1.-3. Tag 20 mg/die ACTH in NaCl-Infusion

4.-6. Tag 15 mg/die ACTH in NaCl-Infusion

7.-10. Tag 10 mg/die ACTH in NaCl-Infusion, insg. 150 mg
in 10 Tagen

danach 70-100 mg/die Cortison bis zu drei Monaten

Erfolge: bei 8 Patienten war Besserung zu verzeichnen. Dies vor allem hinsichtlich der Spastik, was bei der meist noch gut vorhandenen Kraft zu funktioneller Besserung führte. - Wenn Erfolge eintraten, dann in den ersten 2-3 Wochen, später kaum. - Bei Absetzen der Therapie z.T. sofort wieder vermehrte Spastik. Gute Wirkung auf die Blasenstörungen. Patienten mit kurzer Krankheitsdauer schienen besser zu reagieren. Ein Fall verschlechterte sich erheblich.

Walcher, W. (1955) ⁶

28 Patienten wurden mit ACTH behandelt.

Dosierung: für 10 Tage etwa 30-60 mg/die

Erfolge: der Verf. spricht von überdurchschnittlich günstig erscheinenden Ergebnissen trotz Berücksichtigung der Neigung zu Spontanremissionen.

2. Monat 56 Pat. erhalten 30 Tage 20 mg/die

3. Monat 31 Pat. erhalten 15 mg/die Erhaltungsdosis
u.U. über Monate

Erfolge: von den 56 Pat. die insgesamt behandelt wurden

bei 4 Pat. wegen Nebenerscheinungen die Therapie ab-
gebrochen

bei 19 Pat. wegen fehlenden objekt. Ergebnissen
Therapie abgebrochen

2 Pat. verstarben während der Behandlung (schwe-
re quadriplegische Fälle)

7 Pat. keine Besserung

23 Pat. Besserung

Bei den 23 Pat. mit Besserung wurden die motor. Störungen

in 11 Fällen sehr günstig

in 7 Fällen günstig beeinflußt

in 5 Fällen teilweise gebessert.

Bei den 23 Pat. mit Besserung hatten

4 mehr als 3 Jahre stabilisierte Formen

11 langsam fortschreitende Zustände

8 frische, akute Erscheinungen.

Die eingetretene Besserung wird als bescheiden und von ungewisser
Dauer, aber doch immerhin als ermutigend angesehen. - Eine niedrige,
jedoch anhaltende Dosierung wird unterbrochenen Kuren mit hohen Do-
sen vorgezogen. Progressive Formen der MS scheinen besser beeinflußt
zu werden als chronisch fixierte.

Nebenwirkungen: Diarrhoe, Temperaturanstieg, Glykosurie, Hyperglyk-
mie, Blutdrucksteigerungen. - Plötzliches Absetzen (s.o. nach 1.
Monat der Behandlung) führte zu heftigen Beschwerden. - Bei langen
Behandlungsdauern scheint Überschreitung von 20 mg/die Prednison
nicht ungefährlich zu sein.

Laux, Walter (1956) 10

5 Patienten wurden mit Hydrocortison "freier Alkohol" behandelt.

Dosierung: für 14 Tage 80-100 mg/die

dann 2-3 Wochen langsam reduzieren

Erfolge: 4 chron.-stationäre Fälle mit einer Krankheitsdauer von
1-11 Jahren, die in den letzten 3 Monaten sicher statio-

när waren, zeigten kurz nach Beginn der Therapie eine deutliche Besserung der aktiven Beweglichkeit und Spastik. Cerebellare Symptome wurden nicht beeinflusst. Die Besserung war teilweise nur vorübergehender Natur. 1 Fall mit fast ausschließlich cerebellarer Symptomatik besserte sich nicht. 5 akute Fälle wurden ebenfalls rasch, weitgehend und anhaltend gebessert, haben aber "ohne auslesefreies Vergleichsmaterial" keine Beweiskraft.

Cossa, P.; Postel, J.; Bochet, Camuzard et Mme Tartar (1956) ¹¹

6 Fälle wurden mit ACTH und Cortison behandelt (alle chron.rezidiv.)

Dosierung: ACTH 14 tägige Perioden von 40 E ACTH/die, dazwischen je

14 Tage Pause

oder ACTH 40-100 E/die

zusammen mit

Cortison 200-100 mg/die. Über Monate fallende Dosierung.

Erfolge: "Von 6 Fällen zeigte ein einziger ein Resultat, welches für die Methode sprach." - Eingetretene Besserungen werden bei allen anderen Fällen für Spontanremissionen angesehen.

Turon, R.; Giacordy, R.; Garde, M. (1956) ¹²

2 MS-Patienten wurden mit intralumbalen Hydrocortison-Injektionen behandelt (neben 24 Pat., welche andere neurologische Erkrankungen hatten).

Dosierung: alle zwei Tage Injektionen von 50-75 mg Hydrocortison intralumbal. Insgesamt 5 bzw. 12 Injektionen.

Erfolge: deutliche Besserung. Als Indikation: akute MS-Fälle.

Paulley, J.W. (1957) ¹³

10 Patienten wurden mit ACTH behandelt.

Dosierung: 10-15 E ACTH 2-3mal in der Woche intralumbal.

Erfolge: in 2 der 10 Fälle kein Erfolg, daher Kur abgebrochen.

Die übrigen Fälle zeigten partielle oder komplette Remissionen. Keine schweren Rückfälle in einem Zeitraum von 1 - 2 Jahren. In einigen Fällen Erfolge dramatisch: seit Wochen oder Monaten bestehende Beschwerden schwinden in Stunden. Auch bei alten MS-Fällen wertvoll, wenn ein Rückfall eintritt. - Dauertherapie gegen schwere Rückfälle.

Meyer, H.H. (1957) ¹⁴

Leseranfrage: Cortison bei MS ?

Antwort: Erfolgsberichte unheimlich (zitiert Laux s.o.)

Auch intralumbale Verabreichung möglich (50-75 mg jeden 2. Tag)

Scheid, N. (1957) ¹⁵

Leseranfrage: Cortison bei MS ?

Antwort: Beurteilung der Therapieerfolge nur schwer möglich, Fehlangaben naheliegend. Nach bisherigen Erfahrungen kann Erfolg der Cortison-Therapie nicht behauptet werden. Wenn diese Therapie angewandt wird, dann unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen, denn jede plötzliche Belastung, auch eine solche hormoneller Art, ist bei MS bedenklich.

Sigwald, J.; Hébert, H.; Quélin, A.; Clément. (1957) ¹⁶

29 Patienten wurden mit Hydrocortison-Acetat behandelt.

Dosierung: Serien von 8-10 intralumbalen Injektionen (3 mal wöchentlich) mit je 50 mg (manchmal 75-125 mg). Verwendet wurde 2,5%ige handelsübliche Lösung. Zwischen den Serien wurden Pausen von ein bis mehreren Monaten eingelegt.

Erfolge: bei 20 Patienten mit alten stabilisierten Formen (mit einer Krankheitsdauer von 4 bis über 15 Jahren), bei denen in den letzten Monaten keine Veränderung des Zustandes eingetreten war, konnte

- a) Besserung des funktionellen Zustandes in 3 Fällen gut, in 3 ziemlich gut, in 7 teilweise gut bzw. vorübergehend erreicht werden. 7 Fälle wurden nicht gebessert (1 Fall seit 6 Jahren krank, seit 1 Jahr nicht mehr gehfähig, wurde wieder gehfähig).
- b) Besserung der Spastik in 8 von 15 Fällen beobachtet werden. Auch die Muskelkraft sprach gut an. Das Reflexverhalten wurde nicht beeinflusst.

Zusammenfassung: bei 65% dieser Fälle unbestreitbare Besserung, davon bei der Hälfte mäßig oder vorübergehend, bei der anderen Hälfte von Dauer. Da es sich hierbei um jahrelang progressiv verlaufende Fälle handelte, die keinerlei Besserung durch andere Behandlungen zeigten, scheinen diese Ergebnisse weitere Therapieversuche zu rechtfertigen.

Erfolge: bei 9 Patienten mit frischen Schüben.

5 der 9 Fälle zeigten bemerkenswert schnelle und gute Besserung

2 der 9 Fälle zeigten keine nennenswerte Besserung

2 der 9 Fälle zeigten immer nur für die Dauer der Injektionsserien vorübergehende Besserung (davon war der eine Fall seit Monaten progressiv, der andere seit 3 Jahren chronisch-remittierend).

Bei einem der Fälle mit einem chron.-remittierenden Verlauf konnte jeder neue Schub durch 2-3 Injektionen von Hydrocortison gestoppt werden. - Die intralumbale Verabfolgung schien bessere und dauerhaftere Erfolge zu haben als die orale Therapie.

Alexander, L.; Berkeley, A.W.; Alexander, A.M. (1958) ¹⁷

554 MS-Patienten wurden über 8 Jahren in ihrem Krankheitsverlauf mit quantitativen Methoden erfaßt und diese statistisch ausgewertet.

Davon

22 Fälle mit ACTH behandelt

38 Fälle mit Cortison behandelt

25 Fälle mit Prednison behandelt

85 Fälle insgesamt

Dosierung: nicht angegeben

Erfolge: eine Bewertung von Therapieformen setzt Vergleich mit Kontrollgruppen voraus. Studien dieser Art zeigten, daß einen objektiv-quantitativen Effekt auf den Krankheitsverlauf nur wiederholte Bluttransfusionen und ACTH zeigten. Die Wirkungen der letztgenannten Therapie wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet.

Jaklitsch, Heinrich (1958) ¹⁸

Nicht angegebene Zahl von Pat. mit multipler Sklerose, Wurzelneuralgien, Kopfschmerzen, genuiner Epilepsie, Tetanie, Chorea minor usw. mit Cortison behandelt.

Bei MS-Patienten: Cortison oder Hydrocortison intrivat plus ACTH

Dosierung: für 2-3 Tage 100 mg/die "

dann in fallender

Dosierung 60-20 mg/die "

zwischen durch 50 mg ACTH einmal wöchentlich (Depot) und am Ende eine ACTH-Gabe.

Erfolge: wegen Spontanremissionen Beurteilung schwer. - "Wenn aber der Pat. nach einer einmaligen ACTH-Gabe spontan eine merkbare subjektive Besserung ... angibt, dann kann man das kaum noch als eine spontane Remission ansehen". - Bei chronisch-progredienten oder stationären Fällen kaum Wirkung. - Bei neuen Schüben erfolgreiche Wiederholung der Kur. - Bei Pat. mit positivem Thorn-Test spricht erfahrungsgemäß die Behandlung meist an.

Ott, B. (1956) 19

28 Pat. wurden mit Cortison und Prednison behandelt (zusätzlich Antibiotici)

Dosierung: 1.-3. Tag fallend von 300 auf 100 mg/die Cortison

4.-11. " je 50 mg/die

ab 12. " über mehrere Wochen 20 mg/die Prednison

Zum Vergleich lief eine Kontrollgruppe von 29 Pat. mit Hg-Schmierkur und eine Kontrollgruppe von 17 Pat. mit INH-Behandlung.

Erfolge: Sie entsprechen nach den Beobachtungen des Verf. ziemlich genau den Ergebnissen anderer Behandlungsmethoden (Hg-Schmierkur, INH). - Die besten Erfolge wurden bei akuten Krankheitsschüben beobachtet, von chron.-remitt. Fällen besserten sich fast die Hälfte, bei chron.-progr. bzw. stationären Fällen wurde nur ausnahmsweise ein Erfolg erzielt. Die Gesamterfolgsquote von 43% bei Cortisonbehandlung, Hg-Schmierkur und INH-Verabreichung entspricht nach Ansicht des Verf. der Quote der Spontanremissionen. Somit wäre eigentlich allen Behandlungsmethoden ein spezifischer Effekt abzusprechen.

Ploog, D.; Bleek, G.; Wenzel, U. (1959) 20

30 Patienten wurden mit Prednisolon behandelt.

Dosierung: Behandlung in Stößen (1-7 Stöße) von je 15 Tagen Dauer mit Intervallen von 4-7 Tagen.

2 Tage 90 mg/die

2 Tage 85 mg/die

2 Tage 80 mg/die

2 Tage 75 mg/die

je 1 Tag 60, 45, 30, 15, 5 mg, z.B. ACTH am Ende
insg. 815 mg je Stoß

Erfolge: 7 akute Fälle	Besserung bei 63%	48% zum Vergleich bei
12 chron.remitt....	" "	56% 51% Therapie mit Retro-
11 chron.progred...	" "	35% placentar-Serum

Es setzte keine entscheidende Besserung mehr ein, wenn sie nicht schon während des ersten Stobes begonnen hatte.- Unbedingter Vorzug ist Prednison bei akuten oder perakuten Verlaufsformen zu geben. Zum Teil schon am ersten Tage Besserung von Symptomen, die bis dahin auf keine Behandlung ansprechen wollten. Gute Erfolge durch hohe und stoßweise Dosierung? Nachkontrolle bei 18 von 30 Pat. (2 Monate bis 1 Jahr nach Therapie). Nebenwirkungen: Euphorie, Aktivierung alter entzündlicher Prozesse, Cushing.

Wender, M.; Gutowski, J. (1959) ²¹

Zur Frage der Funktion der NNR bei der Multiplen Sklerose.

Weil die entzündlichen Vorgänge bei der Multiplen Sklerose als Folge einer allergischen Reaktion oder Infektion angesehen werden, sind Steroidhormone angewendet worden. Zu dieser Frage wurden Untersuchungen angestellt, weil heute "Hormontherapie ohne genaue theoretische Begründung im ausgedehnten Maße bei MS angewendet wird." Es ist besonders nachzuweisen, ob die Therapie den Hormonmangel ausgleichen soll oder ob es sich ausschließlich um eine symptomatische Wirkung auf entzündliche, wahrscheinlich allergische Gewebsreaktionen im Zentralnervensystem handelt.

Methode: 17-keto-Steroid-Ausscheidung im 24-Stunden-Harn (nach Mason und Engst.) 41 Patienten

Zusammenfassung:

1. Bei der MS tritt eine Tendenz zur Verminderung der Ausscheidung der 17-keto-Steroide im Harn auf, die einen unspezifischen Charakter aufweist, da sie auch bei anderen chronischen Krankheiten auftritt.
2. Bei MS mit schweren neurologischen Syndromen tritt eine geringere 17-keto-Steroid-Ausscheidung auf als bei Pat. mit leichteren neurologischen Symptomen.
3. Nach i.m. Verabreichung von Testosteron erfolgt bei MS eine normale Vergrößerung der Harn-17-keto-Steroide, was auf eine normale Tätigkeit der Leber im Steroidstoffwechsel hinweist.
4. Die Ausscheidung der ketogenen Steroide bei der MS ist normal, ähnlich wie ihre Vermehrung nach Verabreichung von Corticotropin auf das Fehlen einer merklichen Herabsetzung der Ausscheidung der Glykocorticoide der NNR hindeutet.

- b. Eine therapeutische Anwendung der Corticotropin- bzw. glykocorticoiden Präparate bei der MS hat ihre Begründung nur während des Krankheitsschubes.
- c. In schweren Fällen der MS erscheint die Verabreichung von Testosteron als symptomatisches Heilmittel ratsam, um den Eiweiß-Abbau zu verringern.

"...die normalen Werte zeigen ... daß bei der MS keine sichtbare Ausscheidungsstörung der NNR-Glykocorticoide vorkommt." -
"....aus unseren Befunden geht deutlich hervor, daß eine Behandlung der MS mit Präparaten der Cortisongruppe zum Zwecke eines Glykocorticoidmangelausgleiches unzweckmäßig ist und im stationären Stadium der Krankheit keine Berechtigung hat."

Neubauer, Hellmut; Karges, Edith (1959) ²²

12 Patienten mit Neuritis nervi optici (meist bei Encephalomyelitis diss.) wurden mit Prednison behandelt.

Dosierung: bei monosymptomatischer Neuritis nervi optici anfangs
30 mg/die oral
bei schweren Fällen von Encephalomyelitis diss. höhere Dosen.

Erfolge: Trotz der Problematik in der Beurteilung von Therapieerfolgen bei Sehnerven-Entzündung sind die Verff. überzeugt, daß rechtzeitige und ausreichende Gaben von Corticosteroiden die Abheilung frischer Neuritiden erheblich beschleunigen. Entquellung des septalen Gewebes und somit Entlastung der Nervenfaserbündel von grober Bedeutung für die Vermeidung von Defektheilungen.

Thiele, W. und R.-M. (1960) ²³

Zusammenfassende Darstellung der Anwendungsbereiche von Corticosteroiden in der Neurologie. Es werden

1. die Grundlagen für die therapeutische Verwendung der NNR-Hormone
2. die verschiedenen Glucocorticoide (Strukturformeln, Firmennamen)
3. die Indikationen für eine Hormonbehandlung ausgearbeitet.

Zu den Anwendungsbereichen gehört auch die MS. Es wird Literatur zitiert und im Auszug wiedergegeben. - Nähere Einzelheiten und statistisches Zahlenmaterial wird nicht erwähnt. - Cave: Myopathien durch Triamcinolon.

Aus den oben zitierten Veröffentlichungen lassen sich die wesentlichsten Angaben und Ergebnisse unter den folgenden Gesichtspunkten zusammenfassen:

1. Zur Anwendung kamen folgende Hormone:

das adrenocorticotrope Hormon (=ACTH) des Hypophysenvorderlappens das 17-oxy-11-dehydrocorticosteron (=Cortison) und das Hydrocortison das Dehydrocortison (=Prednison) und das Dehydro-Hydrocortison (=Prednisolon). (Strukturformeln siehe Seite 4)

2. Die Hormone wurden intramuskular, oral und intralumbal appliziert.

3. Die Dosierung: (siehe Tabelle Seite 17)

Während die ersten Veröffentlichungen nur von auf Tage bzw. wenige Wochen befristeten Hormontherapien berichteten, setzte sich bald eine über Wochen bis Monate gehende Behandlung durch. Sie begann mit hohen Initialdosen, senkte sich dann über Tage und Wochen und fand u.U. eine wochen- und monatelange Fortsetzung in sogenannten "Erhaltungsdosen", d.h. Hormonmengen, welche nötig erschienen, um die vielleicht erreichte Besserung aufrecht zu erhalten. - Am Ende der Kur wurde mit immer kleiner werdenden Dosierungen ausgeschlichen und z.T. versucht, die "atrophisch gewordene" Nebennierenrinde durch ein- oder mehrmalige Injektion von ACTH wieder zu voller Funktionstüchtigkeit zu stimulieren. Ein abruptes Absetzen wurde wiederholt als sehr gefährlich abgelehnt.

Die abschließende und auch interkurrente Gabe von ACTH zum Zwecke der Atrophie-Prophylaxe und Atrophiebehandlung der Nebennierenrinde wird allerdings nach neueren Forschungen (Kracht,²⁶ Hamburg) als unnütz, wenn nicht gar nachteilig abgelehnt.

Die Dosierung des

ACTH erfolgte zunächst (Jönsson, Reis, Sahlgreen,¹1950) in niedrigeren Dosen von 25 mg/die. (Fog,²1952; Glaser u. Merrit,³1952; Jönsson, Reis, Sahlgreen,⁴1954; Walcher,⁶1955) gab man initial bis zu 100 mg/die. - Im Verlauf der Behandlungen erfolgte eine über Tage bzw. Wochen gehende langsame Senkung von den höheren Initialdosen auf kleinere Erhaltungsdosen.

Cortison bzw. Hydrocortison erfolgte mit Initialdosen bis zu 300 mg/die (Jönsson, Reis, Sahlgren,⁴ 1954; Ott,¹⁹ 1958). Die orale Verabfolgung wurde bis zu 200 mg/die dosiert (Alajouanine,⁷ 1956). Auch hier erfolgte, sowohl bei i.m. wie bei oraler Gabe, eine langsame Reduzierung.

Die intralumbale Applikation in Serien von 8-10 Injektionen (3 x wöchentlich) mit 50-75 mg pro Injektion wurde ebenfalls angegeben (Sigwald,¹⁶ 1957; Turon,¹² 1956).

Prednison bzw. Prednisolon erfolgte zunächst oral mit Initialdosen von 20 mg/die (Claisse, Suquet, Andreoli,⁹ 1956), später wurden bis zu 90 mg/die gegeben (Ploog, Bleek, Wenzel,²⁰ 1959). Auch hier wurde die Dosierung über Wochen langsam reduziert. -

Bei intralumbaler Anwendung gabman 10-25 mg 2-3 mal wöchentlich über Monate (Alajouanine, Castaignet, Lhermitte,⁷ 1956).

Autor	Zahl d. Fälle	ACTH	Cortison/Hydrocortison	Prednison/Prednisolon
Jönsson, Reis Sahlgreen 1950	2	Initialdos. 1x25mg/d. dann 3-stdg je 3,25mg über 5 Tg.=insg. 150mg		
Fog 1952	20	mehrere 4-6-tägige Perioden 40-60 mg/d.		
Glaser Kerrit 1952	33	2x für 5 Tage bis 2 Wochen 80-100 mg/die	dann Erhaltungsdosis f.Mon. od.init.1.Tag 200 mg/d.oral dann Erhalt.dos.75-150 mg"	
Jönsson, Reis Sahlgreen 1954	51	1.-2.Tag 60 mg/die dann 40 " 5-46 Tage, 531 mg insg.	1.-3.Tg.fall.300-100 mg/d. ab 4." fall.auf 25 " insg. 900 mg	
Spira 1955	9	1.-3.Tg.Infus.20mg/d. 4.-6." " 15 " 7.-10." " 10 "	dann oral 70-100 mg/die Dauer nicht angegeben	
Falcher 1955	28	für 10 Tg. 30-60mg/d. dann reduz.auf 5 "		
Alajouanine Castaignet 1956	31		für 1 Monat 50-200 mg/die	für 1-2 Monate intral. 10-25mg, 2-3mal wöchent.
Feldman Kidron	24	Initialdos. 50 mg/d. gesenkt auf 20-30 "f. 20 Tg.Erhalt.dos.f.M.	Initialdosis 100 mg/die senken auf? in 4 Wochen insg. 2 g	
Claisse, Su- quet, Andreoli 1956	56			Initial 5 Tg.20 mg/die dann 25 " 15 " Erhalt.dosis 15"ü.Mon.
Laur 1956	5		für 14 Tg.80-100 mg/d. dann 2-8 Wochen langsam reduzieren	
Cossa, Bochot Postel u.M. 1956	6	14-tägige Perioden v. 40 E/die, dazw.je 14- Tage Pause	oder ACTH 40-100E/d.zus. mit Cortison 200-100 mg/d. Über Monate fall.Dosier.	
Turon, Giacor- dy, Garde 1956	2		alle 2 Tg. 50-75 mg intralumbal.insg. 5 bzw. 12 Injektionen	
Paulley 1957	10	2-3 mal wöchentl. 10-15 E ACTH intra- muskulär		
Sigwald, He- bert, Quétin 1957	29		Serien v.8-10 intralumb. Inj.(3xwöch.)mit je 50 mg Pausen v.1 bis mehrer.M.	
Alexander, Berkeley 1958	85	nicht angegeben	nicht angegeben	nicht angegeben
Jaklitsch 1958	?	während Cort.-Kur 1x wöch. 50 mg u. am Ende 1 x ACTH		2-3 Tg.100 mg/d., dann in fall.Dos.60-20mg/d.
Att 1958	28		1.-3.Tag fallend von 300 auf 100 mg/die i.m. 4.-10.Tag 50 " i.m.	dann bis zu mehreren Wo. oral 20 mg/d.Lang- same Reduzierung
Ploog, Bleek Fenzel 1959	30			1-7 Stöße v.13 Tagen Pausen v.4-7 Tagen. Von 90 auf 5 mg fall.
Neubauer Karges 1960	12	am Ende der Kur		von einigen Tagen bis mehrere Wochen 30-40 mg/die

4. Die Kontraindikationen entsprechen denen, welche allgemein bei Behandlung mit adrenocorticotropem Hormon und NNR-Hormon angegeben werden.

Ulcusanamnese, extremer Hochdruck, Frauen in den ersten Schwangerschaftsmonaten, bakterielle Infekte.

Entschloss man sich bei solchen Fällen im Hinblick auf die ungünstige Prognose der MS doch zu einer Hormontherapie, so erfolgte diese unter besonders strenger Überwachung. Infektionskranke kamen unter antibiotischen Schutz, Tbc-Kranke erhielten vorbeugend INH. Ott¹⁹ gab in sämtlichen Fällen zusätzlich Antibiotici.

5. Nebenwirkungen zeigten sich in der Ausbildung von Vollmondgesichtern, Wasserretention, Blutdrucksteigerungen, Hyperglykämien, Glykosurien, passageren "Delirien", einer Ulcus-Perforation (Glaser und Merritt⁵), in Diarrhoen, Urticaria, Pruritus, vorübergehender Temperatursteigerung (Claisse, Suquet, Andreoli⁹). - Diese Nebenwirkungen traten jeweils nur bei einem Teil der Patienten auf. Sie waren, wie schon erwähnt, z.T. nur vorübergehender Art, z.T. aber zwangen sie in einigen Fällen zum Abbruch der ganzen Therapie (Claisse, Suquet, Andreoli⁹), bei den letztgenannten Autoren in insgesamt 4 von 56 mit NNR-Hormon behandelten Fällen. Bei intralumbaler Applikation kam es zu Kopfschmerz, Temperatursteigerung oder -senkung. Gelegentlich führten die intralumbalen Injektionen zu Urin-Retention, die aber trotz Weiterführung der Therapie bald vorüberging (Sigwald, Hébert, Quélin, Clément¹⁶; Turon, Giacordy, Garde¹²). Einige Autoren (Alajouanine, Castaignet, Lhermitte⁷, 31 Fälle; Ott¹⁹, 28 Fälle) geben für alle behandelten Fälle Verträglichkeit des Medikamentes an.

6. Neben der Hormontherapie kamen vor allem noch Vitamine und physikalische Behandlungsmethoden zur Anwendung. Auch Co-Carboxylase kam zusätzlich zur Verwendung (Ott¹⁹). Die Frage, in wie weit diese zusätzlichen Medikamente und Behandlungen die Hormontherapie und ihre Ergebnisse beeinflussten, wurde offen gelassen.
7. Die Erfolgsbeurteilung ist entsprechend dem Wesen der MS sehr schwierig. Abb und Schaltenbrand haben in "Sta-

tistischen Untersuchungen zum Problem der MS²⁴ u.a. zu therapeutischen Ergebnissen Stellung genommen. Welte²⁵ hat in kritischen Betrachtungen der Therapie der MS die methodischen Voraussetzungen für die Beurteilung therapeutischer Arzneimittelwirkungen umrissen. Ohne auf die speziellen Schwierigkeiten der Erfolgsbeurteilung bei MS-Patienten einzugehen, hat Martini²⁸ grundsätzliche Überlegungen "Über die Kasuistik und Statistik in der Medizin" angestellt.

Um der Minneitlichkeit der Beurteilung willen, möchten wir, unter anlehnung an die Arbeiten der oben genannten Autoren, die wesentlichsten Gesichtspunkte, unter denen eine Erfolgsbeurteilung stattzufinden hat, wiederholen:

- a) Die Quote der Spontanremissionen darf nicht unterschätzt werden. Sie wird mit durchschnittlich 40 - 50% angegeben.
- b) Der Begriff "Remission" darf nicht mit dem täglich möglichen Wechsel der Symptomatologie gleichgesetzt werden.
- c) Akute und chronische Krankheitsverläufe können nicht nach den gleichen Regeln bewertet werden (Martini²⁸; Welte²⁵). Um kleine Zahlen zu vermeiden, wird von Welte die Zusammenfassung von
ersten Schüben
chron.-intermittierenden Schüben zu einer I. Gruppe (=akute Verläufe)
chron.-progredienden Verläufen
chron.-remittier.-progred. " "
chron.-stationären Zuständen zu einer II. Gruppe (=chron. Verläufe)

vorgeschlagen.

Für die I. Gruppe nennt Martini und Welte^{25,28} als wichtige Voraussetzung zur objektiven Erfolgsbeurteilung den Gruppenvergleich einwandfreier gemischter Kollektive im Sinne einer "realen Statistik". Als Kriterium der therapeutischen Erfolge gilt nur die Verkürzung der Krankheitsphase des einzelnen Schubes die Verhütung neuer Schübe in einer signifikanten Zahl von Fällen

(signifikant = eine Zahl, die dem dreifach mittl. Fehler standhält).

Für die II. Gruppe gelten nach Martini und Welte^{25,28} ganz andere Kriterien eines Therapieerfolges:

die vielgestaltigen Möglichkeiten des Verlaufes machen einen Gruppenvergleich unmöglich. Dafür besteht der Vorteil, daß bei einer "realen Kasuistik", das heißt bei genügend langer Vorbeobachtung (und damit bestimmbarer Verlaufsrichtung), therapeutischer Prüfung und eventueller Nachbeobachtung, eine mit dem Einsetzen der Therapie eintretende Besserung schon im Einzelfall therapeutischen Beweiswert erlangen kann.

Die von Welte²⁵ geforderte "Verhütung neuer Schübe in einer signifikanten Zahl von Fällen", die u.E. mindestens über mehrere Jahre gehende katamnestische Erhebungen zur Voraussetzung hat, wird durch die von Abb und Schaltenbrand²⁴ betonte Tatsache erschwert, daß es bei dieser Krankheit nicht zu vermeiden ist, daß im Laufe der Jahre "mehr oder weniger alle bekannten Therapieformen durchprobiert werden" und es somit schwierig ist, einen beobachteten Erfolg einer bestimmten Therapie zuzuschreiben.

- d) Abb und Schaltenbrand²⁴ gehen von bestimmten Syndrom-Typen bei der Einteilung des Krankengutes aus und versuchen auf diesem Wege der prognostischen Bedeutung der einzelnen Krankheitsbilder näher zu kommen:

- | | |
|--|--|
| 1 retrobulbäre Neuritis ohne weitere Krankheitszeichen | = relativ |
| 2 andere monosymptomatische Formen | = relativ gute Prognose ^{gute Progn.} |
| 3 oligosymptomatische Formen außer 1 und 2 | |
| 4 spinale Formen | |
| 5 hemiplegische Formen | |
| 6 cerebelläre Formen | = besonders bösartiger Verlaufstyp |
| 7 Hirnstammlokalisation | |
| 8 Mischformen | = häufigstes Vorkommen |
| 9 pseudoneurasthenische Formen | |
| 10 pseudorheumatische | " = besonders bösartiger Verlaufstyp |
| 11 polyneuritische | " |

Es wird dabei betont, daß im Verlaufe der Krankheit selbstverständlich immer mehr mono- und oligosymptomatische Fälle der Gruppe der Mischformen zugerechnet werden müssen.

- e) Bei der Festlegung der Besserungsrate des einzelnen Patienten geht Welte²⁵ vom erreichten Therapieergebnis am Ende der Behandlungperiode aus und unterteilt in

"gute Besserung" wenn ausgeprägte Veränderungen neurologischer Symptome in Richtung zur Norm vorliegen

"Besserung" wenn eine Funktionsänderung in Richtung zur Norm vorliegt ohne wesentliche Änderung der neurologischen Zeichen.

Abb und Schaltenbrand²⁴ unterscheidet zwischen der Besserungsbewertung

am Ende der Behandlungsperiode (klin.Besserung z.B. 30-35%	b.Hg-
subj. " 45 %	Schmier-
	kur, Ar-
	sen, Roh-
	kost)

zum Zeitpunkt einer Nachuntersuchung

(klin.u.subj.Besserung etwa 5-10%
höher angegeben als am Ende der
Behandlungsperiode s.o.)

Die Besserung selbst definiert Schaltenbrand bei der Überprüfung des Befundes anlässlich der Nachuntersuchung mit "geheilt", "gebessert", "stationär", "Verlauf mit Remissionen" und "chron.-progredient".

f) Liquoruntersuchungen werden von Abb und Schaltenbrand²⁴ im Zusammenhang mit Erfolgsbeurteilungen für recht wertvoll gehalten. Sie ergaben bei 1289 MS-Patienten

normale Eiweiß-Werte bei 52% der Patienten

normale Normomastix-Kurven " 27% " "

Das unterschiedliche Verhalten der Liquor-Zellzahlen während und zwischen den einzelnen Krankheitsschüben veranlaßten ihn zur Unterteilung seines Krankengutes in

normergische Fälle = bei jedem Schub Pleozytose

anergische " = nie eine Zellzahlvermehrung

hyperergische " = ständig Zellzahlen über 100/3

Die beobachteten Besserungen des Liquorbefundes bestätigten seiner Meinung nach einigermaßen die Ergebnisse der objektiven und subjektiven Resultate bei den von ihm untersuchten Therapieformen. Dabei wurde festgestellt, daß nahezu überall die hyperergischen Patienten die besten subjektiven und objektiven Behandlungsergebnisse zeigten, die anergischen die schlechtesten.

Betrachtet man die in den Jahren von 1950 bis 1960 erfolgten Veröffentlichungen über die Anwendung des Cortisons und seiner Derivate bei Multipler Sklerose unter Berücksichtigung dieser (unter a) bis f)) genannten Voraussetzungen und Kriterien, so kommt man zu folgenden Ergebnisse:

ad a) Die Bedeutung der Rolle der Spontan-Remissionen wird von allen

Autoren grundsätzlich anerkannt. Ob die genannte Quote von 40 - 50% bei allen aufgeführten Veröffentlichungen in dieser Höhe eine gebührende Berücksichtigung erfuhr, ist schwer zu sagen. Bei einer Überprüfung der angegebenen Besserungsquoten (siehe Tabelle Seite 24) stießen wir allerdings häufig auf Zahlen, die in der angegebenen Größenordnung (40-50%) liegen. Teilweise wird direkt auf diese von Abb u. Schaltenbrand und Welte ermittelte Zahl Bezug genommen (Ott¹⁹).

Ich habe auf Seite 24 eine Zusammenstellung der Besserungsquoten nebst den wichtigsten Angaben zur Frage der Erfolge gegeben. Soweit die Autoren nicht selbst Besserungsquoten angeben, habe ich mich bemüht, dieselben aus den uns zur Verfügung stehenden Daten auszurechnen (es liegen teilweise detaillierte Krankengeschichten und Verläufe vor, ohne daß immer zu einer zusammenfassenden Besserungsquote Stellung genommen wird).

Ich bin mir dabei der möglichen Fehlerquellen bewußt, hoffe aber, dabei zu Zahlen gekommen zu sein, die den tatsächlichen Verhältnissen annähernd entsprechen.

- ad b) Ob und wie oft eine Gleichsetzung des Begriffs "Remission" mit dem täglich möglichen Wechsel in der Symptomatologie stattfand, ist nicht festzustellen. Da die Patienten oft Wochen und Monate dauernden Beobachtungszeiten vor, während und z.T. nach der Behandlung unterworfen waren und da es sich bei den angegebenen Besserungen oft um deutliche funktionelle Erfolge handelte, möchten wir diese mögliche Fehlerquelle nicht zu hoch veranschlagen.
- ad c) Eine Trennung der Krankheitsverläufe in "akute" und "chronische" hat bei der Mehrzahl der Autoren stattgefunden (Glaser und Merri⁵; Jönsson, Reis und Sahlgren⁴; Walcher⁶; Alajouanine, Castaignet, Lhermitte⁷; Feldman und Kidron⁸; Claisse, Suquet, Andreoli⁹; Laux¹⁰; Sigwald, Hébert, Quélin und Clément¹⁶; Ott¹⁹; Ploog, Bleek, Wenzel²⁶).

Bei den akuten Verläufen (Gruppe I nach Welte²⁵) wurde die Verkürzung der Krankheitsphase des einzelnen Schubes statistisch nicht erfaßt. Es wird aber von bemerkenswert schnellen Besserungen bei akuten und perakuten Fällen berichtet (Sigwald, Hébert, Quélin und Clément¹⁶; Ploog, Bleek und Wenzel²⁶).

Die raschen Erfolge innerhalb von 24 - 48 Stunden werden zur Abgrenzung des Therapie-Erfolges gegen Spontan-Remissionen angeführt (Jönsson, von Reis, Sahlgren⁴; Neubauer und Karges²²). Der Wert solch früh eingeleiteter Remissionen für den ferneren Krankheitsverlauf wird betont (Feldman und Kidron⁸; Neubauer und Karges²²; Alexander, Berkeley¹⁷).

Die Verhütung neuer Schübe in einer signifikanten Zahl von Fällen ist in keiner Veröffentlichung erwähnt. Über längere Zeit laufende katamnestische Erhebungen liegen nicht vor. Ploog, Bleek und Wenzel²⁶ weisen bei 14 von 18 nachuntersuchten Fällen einen unverändert gebesserten Befund nach. Allerdings umfaßt der Nachuntersuchungszeitraum nur 2 Monate bis 1 Jahr.

Die Erfolgsbeurteilung der chronischen Verläufe (Gruppe II nach Welte) ist bei der überwiegenden Mehrzahl der Autoren nicht sehr optimistisch (Tabelle folgende Seite). Gegen die von ihnen immer wieder geäußerte Beobachtung, daß chronisch-progrediente oder stationäre Krankheitsverläufe auf die Cortison-Therapie nicht oder kaum ansprechen, heben sich allerdings die Mitteilungen von einigen Autoren deutlich ab (Laux¹⁰ mit 5 chronischen Fällen; Sigwald, Hébert, Quélin und Clément¹⁶ mit 20 chronischen Fällen). Laux sah bei 4 von 5 chronischen Verläufen, die bei mindestens 4 Wochen Vorbeobachtung keine Änderung ihres Befundes zeigten, kurz nach Behandlungsbeginn deutliche und objektivierbare Besserung der Spastik und Kraft. Cerebellare Symptomatik änderte sich nicht. Die nach Absetzen des Medikamentes beobachtete Verschlechterung spricht nach Ansicht des Autors nicht gegen die Tatsache, daß das Mittel überhaupt in der Lage ist, bei dieser Krankheit zu nützen. - Andere Autoren (Sigwald, Hébert, Quélin und Clément¹⁶) berichten von 20 chronisch-progredienten oder alten stabilisierten Fällen, die in 65% der Fälle eine unbestreitbare Besserung vor allem des Hypertonus und der Muskelkraft zeigten. Das Medikament wurde intralumbal appliziert. Da diese Kranken bis dahin in ihrem Krankheitsverlauf von mindestens 4 bis über 15 Jahren Dauer keinerlei Besserung erfahren hatten, erscheinen ihnen diese Fälle ausreichende Beweise dafür zu sein, daß weitere Therapieversuche dieser Art lohnen.

19 v. 20 Fällen gebessert, doch nur vorübergehend meist

intermitt., deutliche Besserung, doch in den u. progred. meisten Fällen nur vorübergehend

20

Fog
1952

20

Besserung bei 13 von 33 Fällen, doch meist nur vorübergehend

Kur am erfolgversprechendsten b. K.-dauer unter 2-3 Jahren. Besserung bemerkenswert, doch nur vorübergehend. Symptome von über 1-2 Jahren geringe Wirkung. - Sonst rasche Erfolge innerhalb 24-48 Stunden.

33

Glaser
Merritt
1952

33

Geringer Erfolg bei 8 v. 9 Patienten

Gewisser Erfolg bei Pat. mit kurzer Krankheitsdauer

9

Spira
1955

9

14 d. 21 frischen Fälle wesentl. Besserung v. Dauer 7 fortg. Fälle kaum Bess. von 31 Fällen bei 11 leichte Besserung, 3 klare Besserungen

Überdurchschnittlich günstig erscheinende Ergebnisse. - Oft rasche Rückbildung in Stunden

28

Walcher
1955

28

v. 24 Fällen 5 entscheid. 11 geringe Besserung

Vollig unwirksam b. fortg. Fällen. Besserung von frischen Fällen Therapieerfolg?

31

Alajouanine
Castaignet
1956

31

v. 56 Fällen 23 gebessert

Erfolge bei akuten Fällen, b. stat. od. progr. kein Effekt. - Keine Spontanremission, sondern Therapieerfolg

56

Claisse, Suquet, Andreoli
1956

56

4 v. 5 Fällen gebessert, vorübergehend.

Bess. v. Spastik u. Kraftleistung Cerebell. Symptomatik nicht gebess. Nach Absenken Verschlechterung

5

Laux
1956

5

1 Fall sehr gut, 3 Fälle gut (Spontanremission), 1 Fall unveränd., 1 F. Versch. beide Fälle recht gute Besserung

nach Ansicht des Autors sind die z. T. guten Besserungen Spontanremissionen

6

Cossa, Bochet
Postel u. M.
1956

6

in 2 d. 10 Fälle kein Erfolg, sonst partielle od. komplette Remissionen.

1 Fall sofortige u. totale Rückbildung, 1 Fall Besserung der Spastik, Motilität.

2

Turon, Giacordy, Garde
1956

2

v. 20 stab. Fällen 6 gute, 7 teilw. od. passagere Bess. Frische F. 5:9 gebessert Durchschnittliche Besserung recht gut.

Ergebnisse ermutigend. Erfolge z. T. "dramatisch". - Auch bei rückfall. alten MS wertvoll im Schub.

10

Paulley
1957

10

nicht angegeben

unbestreitbare Bess. bei 65% der stab. Fälle alten, seit Monaten sicher stabil. Fälle. - Bei akuten Fällen. schnell. Bess.

29

Sigwald, Hébert, Quélin
1957

29

43% Entspricht der Note der Spontanremissionen.

Signifikanter Effekt der Therapie. Rückbildung von Schüben, Verhütung neuer durch Dauertherapie. Auch chr. Besserungen kaum als Spontanremiss. anzusehen. - Bei chron. - prog. o. stat. Fällen kaum Bess. - Hilfe b. Rückfall.

85

Alexander, Berkeley
1958

85

Bess. d. akuten F. = 63% "chr. rem." = 56% "chr. prog." = 35%

akute Schübe gebess., chron. remitt. Fälle z. T. gebess. - chron. prog. u. stat. nicht. - Erfolge entspr. Spontanremiss.

28

Ott
1958

28

in 11 v. 12 Fällen gute bis sehr gute Bess., z. T. in Stunden. 1 Verschlechte

bei akuten Verläufen anderen Therap. vorzuziehen. Schnelle Bess. - Chron. - stat. geringe Besserung

30

Floog, Bleek
Wenzel
1959

30

in 11 v. 12 Fällen gute bis sehr gute Bess., z. T. in Stunden. 1 Verschlechte

Abheilung erheblich beschleunigt. Vermeidung v. Defektheilungen bei Fälle v. Neuritis nervi optici. Opticusneuritis.

12

Neubauer
Karges
1959

12

7. Fortsetzung "Erfolgsbeurteilung"

ad c) ... In diesem Zusammenhang sind Beobachtungen zu erwähnen, welche berichten, daß es im zeitlichen Zusammenhang mit der Beendigung oder zeitweisen Unterbrechung der Cortison-Behandlung zu deutlichen Verschlechterungen der anfangs eingetretenen Besserungen kam (Fog²; Glaser und Merrit³; Laux¹⁰; Claisse, Suquet und Andreoli⁹). - Von anderer Seite wird allerdings festgestellt, daß es mit dem Absetzen des Hormons nicht zu sofortiger Verschlechterung kam (Alajouanine, Castaignet, Lhermitte⁷). - In einigen Veröffentlichungen wird über die Ergebnisse wiederholter Cortison-Therapie, im Verlaufe neuer Schübe, berichtet (von Reis, Sahlgren und Jönsson⁴; Sigwald, Hébert, Guétin und Clément¹⁶). Die letztgenannten Autoren berichten von einem Fall, bei dem chronisch-remittierende Schübe jedesmal durch 2-3 intralumbale Injektionen von Hydrocortison gestoppt wurden. Von Reis, Sahlgren und Jönsson beobachteten bei 10 Patienten unter wiederholter ACTH- oder Cortison-Anwendung gute Besserungen (eine Ausnahme).

ad d) Die Einteilung des Krankengutes in Syndrom-Typen ist bei einigen Autoren erfolgt, allerdings in unterschiedlicher Form: Glaser und Merrit³ stellten Besserungen vor allem der Spastik, Blasenstörungen und Ataxie fest. Sensibilitätsstörungen und Augenmuskelerkrankungen waren weniger gut zu beeinflussen. Zwei Verschlechterungen gab es bei cerebellaren Störungen (auf die schlechtere Prognose cerebellarer Bilder weisen Abb und Schaltenbrand hin).

Walcher⁶ kommt bei seiner Einteilung zu dem Ergebnis, daß oligosymptomatische Fälle noch die besten Erfolgsaussichten haben (bei allerdings vergleichsweise sehr kleinen Zahlen). "Ausgeprägte Ataxien", welche bei ihm unter "Fortgeschrittene Fälle" laufen, zeigen auch hier schlechte Ergebnisse.

Claisse, Suquet und Andreoli⁹ hatten Besserungen von motorischen Störungen in einer bemerkenswerten Zahl der Fälle. Augensymptome, Sprach-, Schluck- und Sphinkterstörungen sprachen nur in einem kleinen Teil der Fälle an.

Sigwald, Hébert, Quélin und Clément¹⁶ betonen die gute Wirkung auf den Hypertonus und die Muskelkraft, während Koordinationsstörungen nur in leichten Fällen zu beeinflussen waren. Ploog, Bleek und Wenzel²⁰ hatten vergleichsweise gute Erfolge bei Störungen der Blase und des Mastdarmes, der Sensibilität und der Koordination. Eine niedrige Besserungsquote bei Opticusaffektionen wird mit dem u.U. schon eingetretenen Narbenstadium erklärt. Die ebenfalls niedrige Erfolgsquote bei anderen Hirnnervenstörungen findet keine Erklärung. Neubauer und Karges²² dagegen konnten bei 12 Fällen von akuter Opticusneuritis in 11 Fällen auffallend schnelle Besserung feststellen.

ad e) Die graduelle Abstufung der Therapie-Ergebnisse beim einzelnen Fall wird sehr unterschiedlich vorgenommen. Es werden sehr einfache Einteilungen z.B. "gebessert, ungebessert, verschlechtert", aber auch sehr differenzierte z.B. "erscheinungsfrei, wesentlich gebessert, vorübergehend gebessert, gering gebessert, ungebessert" gebraucht. Auch Abstufungen über "plus, minus und null" werden öfter verwendet.

ad f) Nur bei wenigen Autoren finden sich Angaben über die Liquorbefunde. Soweit der Liquor vor und nach der Therapie überprüft wurde, findet sich kein auffallender Zusammenhang zwischen Eiweiß-Gehalt und klinischer Besserung (Glaser und Merri³). Das Gesamt-Eiweiß und der Anteil der gamma-Globuline veränderte sich in beiden Richtungen oder blieb nahezu gleich. - Die Zellzahlen zeigten dagegen (Ott¹⁹) bei 14 nachuntersuchten Fällen eine mehr oder weniger große Abnahme. Ein Zusammenhang zwischen Liquorsanierung und klinischer Besserung fand sich jedoch auch hier nicht. - Ploog²⁰ gibt in 52% der Fälle eine Besserung des Liquorbefundes an.

Einzelne Autoren nennen zu bestimmten Fragen noch wie folgt Stellung:
Dosierung (siehe auch Tabelle II, Seite 17):

Claisse, Suquet und Andreoli⁹ halten niedrige, aber gleichmässige Dosierung einer hohen stoisweisen gegenüber für besser (max. 20 mg/die Prednison), dies allein schon wegen der Nebenwirkungen

bei längerer Verabfolgung. Dagegen befürworten Ploog, Bleek und Wenzel²⁰ eine hohe stoßweise Dosierung (90 mg/die Prednisolon initial). Sie meinen, darauf vielleicht die vergleichsweise besseren Ergebnisse ihrer Behandlung zurückführen zu können.

Applikationsart:

Sigwald, Hébert, Quélin und Clément¹⁶ glaubten bei intralumbaler Anwendung bessere und dauerhaftere Erfolge erzielt zu haben. Auf die evtl. Nebenwirkungen dieser Applikationsart wird hingewiesen.

Abhängigkeit des Therapie-Erfolges vom Alter der Patienten:

Jönsson, Reis und Sahlgren⁴ sahen die besten Erfolge bei Pat. unter 40 Jahren. Die Statistiken der übrigen Autoren weisen, soweit sie Altersangaben machen, keine eindeutige Abhängigkeit des Behandlungserfolges vom Alter nach. Natürlich liegt das Alter von Patienten mit chronischen Verläufen und daher meist nur geringen Erfolgen im allgemeinen höher als das der Patienten mit ersten Schüben.

Zusammenfassend läßt sich bezüglich des Wertes, der von den einzelnen Autoren der ACTH- oder Cortison-Therapie bei MS zugesprochen wird, sagen, daß die Mehrzahl von ihnen einen Versuch mit diesen Medikamenten zumindest bei frischen Schüben befürwortet.

Eigene Beobachtungen:

=====

In der Universitäts-Nervenklinik Frankfurt am Main wurden ab 1954 sporadisch Fälle von Multipler Sklerose mit Nebennierenrinden-Hormonen behandelt. Seit 1957 wenden wir diese Hormone regelmäßig bei MS an.

Mit Prednison (Decortin, Ultracortin, Mestacortin)	wurden 34 Fälle
Triamcinolon (Delphicort)	" 5 "
Dexamethason (Millicorten)	wurde 1 Fall behandelt
	insgesamt 40 Fälle
	=====

Die Präparate wurden in der handelsüblichen Tablettenform oral verabfolgt

Prednison	Tabl. à 5 mg
Delphicort	" à 4 mg
Millicorten	" à 0,5 mg

Um von vornherein einen hohen Blutspiegel der Hormone zu erhalten, setzten wir mit höheren Initialdosen ein undielten diese nach Möglichkeit für etwa 4 Wochen aufrecht. Danach reduzierten wir auf geringere Mengen und schlichen uns am Ende in immer kleiner werdenden Dosen aus.

Von einer interkurrenten oder abschließenden Verabfolgung von ACTH haben wir in den meisten Fällen abgesehen. Nach neueren Forschungen (Kracht²⁶) erübrigt ein betont langsames Ausschleichen aus der Cortison-Behandlung eine solche ACTH-Gabe.

In den ersten Jahren sah ein durchschnittliches Behandlungsschema etwa folgendermaßen aus:

Initial	für 20 Tage	25 mg/die Decortin
dann	für 10 "	20 mg/die "
am Ende	in 10 Tagen in fallender Dosierung ausschleichen.	

Auf Grund der gemachten Erfahrungen gingen wir in den letzten Jahren zu höheren Dosierungen über. Ein Behandlungsschema sah dann etwa so aus:

Initial	für 10 Tage	50 mg/die Decortin
dann	für 10 "	40 mg/die "
dann	für 10 "	30 mg/die "
dann	für 10-20 Tage in fallender Dosierung ausschleichen.	

Unter Berücksichtigung der schwer kontrollierbaren Resorptionsverhältnisse des Magen-Darm-Traktes und um noch höhere Initial-Dosierung zu erreichen, haben wir in den letzten Monaten bei einigen Fällen

(welche noch keine Erwähnung in dieser Arbeit fanden) die Medikation mit intravenöser Gabe von Solu-Decortin (Berck) begonnen. Die Dosierung gestaltet sich dann etwa so:

Initial	für 3 Tage	100 mg/die	Solu-Decortin	intravenös
dann	für 3 "	75 mg/die	"	"
dann	für 5 "	50 mg/die	Decortin	oral
dann	für 5 "	40 mg/die	"	"

und dann in fallender Dosierung über Wochen, u.U. mit Erhaltungsdosis über Monate.

Es ist zu bemerken, daß die oben angegebenen Behandlungsschemata im Einzelfall u.U. abgewandelt wurden. So führten Nebenwirkungen in einigen Fällen zu vorzeitiger Reduzierung der Dosis. - In manchen Fällen führten wir die Therapie über 6 - 8 Wochen hinaus noch länger durch. Dies war vor allem dann der Fall, wenn erzielte Besserungen bei Senkung der Dosis wieder verloren zu gehen schienen oder wenn fortschreitende Besserung eine Verlängerung der Therapie angezeigt erscheinen ließ. So führten wir in bestimmten Fällen, nach Abklingen der akuten Erscheinungen, eine länger dauernde Behandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen von etwa 10 mg/die Decortin über Monate durch.

Neben den Cortisonen erhielten die Mehrzahl der Patienten Vitamine und eine lacto-vegetabile Kost. - 22 der 40 behandelten Fälle bekamen Antibiotici, zum kleineren Teil i.m., zum größeren Teil oral (Erycinum). Wir halten diese Antibioticumbehandlung auf Grund gemachter Erfahrungen für angezeigt.

An Nebenwirkungen beobachteten wir vor allem die Ausbildung von Cushingoiden mit Gewichtszunahme, Vollmondgesichtern, vereinzelt Striae; ferner fast regelmäßig vermehrtes Schwitzen. Andere Nebenwirkungen wurden bei den Patienten, die in dieser vorliegenden Arbeit berücksichtigt sind, nicht beobachtet. Es sei aber erwähnt, daß wir bei anderen Kranken (nicht MS) ganz vereinzelt schwerwiegendere Komplikationen sahen: Ulcusblutung, Magen-Darm-Störungen. - Auf den psychischen Zustand der in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Patienten hatte die Cortison-Therapie keinen wesentlichen Einfluß. Allerdings haben wir bei manchen Kranken nach wochenlanger Therapie den Eindruck einer leichten Euphorisierung gehabt.

Das Krankengut:

Von den 40 Patienten waren 26 Frauen
 14 Männer

Zum Zeitpunkt der Cortison-Behandlung waren

4 Patienten bis zu 20 Jahre alt (frühester Erkrankungsbeginn m. 17 Jahr.)

9 " 21 bis 30 " "

14 " 31 " 40 " "

8 " 41 " 50 " "

5 " 51 " 57 " "

In der Tabelle V (Seite 32) haben wir die 40 Patienten entsprechend dem bisherigen Verlauf ihrer Krankheit in 4 Gruppen eingeteilt:

Erster Schub = 23 Fälle Der Beginn der Krankheit kann in einem Teil der Fälle auf den Tag genau angegeben werden mit Ausbildung des vollen Krankheitsbildes in wenigen Tagen. In einem anderen Teil der Fälle ist es nach anfangs unklaren Beschwerden in Wochen, vereinzelt auch Monaten, zur Ausbildung der Krankheitsbilder gekommen.

Zweiter Schub= 5 Fälle Der erste Schub lag Monate bzw. Jahre zurück (siehe Spalte "Krankheitsdauer"). Dazwischen beschwerdefrei oder gelegentlich geringe Parästhesien (Fall 25 und 26).

Chron.-remitt. = 6 Fälle Im Abstand von einem bis mehreren Jahren kam es bei den Patienten zu mehreren schubartigen Verschlechterungen, denen jeweils eine mehr oder weniger weitgehende Besserung folgte.

Chron.progrd. = 6 Fälle Die Patienten zeigten im jahrelangen Verlauf eine, wenn auch langsame, fortschreitende Verschlechterung, ohne daß es zu bemerkenswerten Besserungen auch nur vorübergehender Art gekommen wäre.

Unter "Krankheitsdauer" verstehen wir den Zeitraum vom Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen bis zum ersten Tag der Cortison-Behandlung. Das "Zustandsbild" und das "Alter" beziehen sich ebenfalls auf diesen Zeitpunkt.

Für die Bewertung des Schweregrades kann es bei dem von Fall zu Fall wechselnden Krankheitsbild keine strenge Definition geben. Wir haben uns bemüht, etwa nach dem Grade der Betreuungsbedürftigkeit einzuteilen und legen jeweils den Zustand kurz vor Beginn und kurz nach Beendigung der Hormontherapie zu Grunde:

Schweregrad +++ hilfsbedürftig auch bei einfachsten Verrichtungen
 ++ kann einfachste Verrichtungen selbst ausführen
 + kaum hilfsbedürftig
 0 erscheinungsfrei bzw. ganz geringe (neurolog.)
 Reststörung

Besserungsrate I Besserung bis auf geringe Reststörungen
 II Besserung mit Reststörung
 III unbedeutende Besserung
 IV unverändert

Die angegebenen Liquor-Befunde wurden kurz vor Beginn der Cortison-
 Behandlung erhoben (Zellzahl, Gesamt-Eiweiß = GE, Eiweiß-Quotient =
 EQ, Normomastix-Reaktion kLZ = kleine Links-Zacke
 mLZ = mittl. "
 tLZ = tiefe "

Die Katamnese wurde in 32 Fällen anlässlich einer Nachuntersuchung
 von mir erhoben

in 6 Fällen erfolgte Briefwechsel mit dem be-
 handelnden Arzt oder dem Pat. selbst
 in 2 Fällen erhielt ich auf wiederholte brief-
 liche Anfrage keine Antwort.

Tabelle V (s.S. 32)

Erfolgsbeurteilung:

Faßt man die Ergebnisse der Tabelle V zusammen, so ergibt sich hin-
 sichtlich des möglichen Zusammenhanges zwischen bisherigem Krankheits-
 verlauf und der Besserungsrate folgendes Bild:

Tabelle IV:

	insge- samt	B e s s e r u n g s r a t e				Besserungsrate I und II haben
		I	II	III	IV	
Erster Schub	23	8	12	-	3	86%
Zweiter Schub	5	1	3	1	-	80%
Chron.-remitt. Verlauf	6	1	2	2	1	50%
Chron.-progrd. Verlauf	6		1	2	3	17%
Insgesamt	40 Fälle					
=====						
				durchschnittliche		
				Besserungsquote	=	58%
				Besserungsrate I u. II		
				=====		

In seinen kritischen Bemerkungen zur Erfolgsbewertung der MS-Therapie hat Tette für die akuten Krankheitszustände (Schübe, chron.-intermitt. Verläufe) die

Verkürzung der Krankheitsphase des einzelnen Schübes und die Verhütung neuer Schübe in einer signifikanten Zahl von Fällen als Kriterium eines Therapie-Erfolges genannt.

Ich habe auf den folgenden Seiten (S. 35 und 36) eine kurze Kasuistik unserer Fälle Nr. 1 bis 34 (also der akuten Zustände) gegeben. Dahinter steht als Gegenüberstellung einerseits die Dauer der frischen Symptome jüngeren Datums und andererseits die Dauer von Therapiebeginn bis zu den ersten deutlichen Besserungen. Die Frage, ob die frischen Symptome bei Therapiebeginn im Zunehmen, Abnehmen oder gleichbleibend waren, habe ich durch

+ = zunehmend
- = abnehmend
= = gleichbleibend gekennzeichnet.

Ferner habe ich durch !!! auf eine bemerkenswerte Schnelligkeit der Besserung oder auf verhältnismäßig schnelles Reagieren von längere Zeit bestehenden Symptomen hingewiesen.

(!) weist diesen Zusammenhang nicht so deutlich nach.

Außerdem wurde die Besserungsrate jedes Falles angegeben.

Bei einer solchen Aufgliederung ergibt sich, daß von den 34 akuten Fällen bei 5 Fällen der Befund unverändert blieb.

16 Fälle konnten wir mit !!! versehen.

Davon sprachen bei 8 Pat. isoliert oder kombiniert mit anderen Symptomen als erstes die Hirnnervensymptome (inclusive der Nervus opticus) an,

bei 3 Pat. reagierten nicht die Hirnnervensymptome als erstes, sondern Paresen und Blasenstörungen sowie Paraesthesien.

bei 5 Pat. ohne Hirnnervensymptome sprachen Paresen und Blasenstörungen an, in einem Fall auch Koordinationsstörungen.

5 Fälle konnten wir mit (!) versehen.

Sie zeigten Besserungen des Hirnnervenbefundes, der Spastik, der Paraesthesien und der Paresen.

6 Fälle zeigten nur sehr spät oder ganz geringe Besserung

2 Fälle blieben wegen unsicheren Besserungsangaben außer Bewertung.

Es fällt auf, daß in einer Reihe der Fälle unter Cortison eine bemerkenswert schnelle Besserung eintritt. Dabei schienen sich Hirnnervenerkrankungen am häufigsten und schnellsten zu bessern (Opticus-, Augenmuskelnerven-, Facialis- und Trigeminusstörungen).

Fall Nr.	Kasuistik	wie lange bestehen Symptome jungeren Datums?	wieviel Tage n. Therap. beginn erste Bess.	rate	was besserte sich zuerst?
1	seit 14 T Doppelsehen(bds.Internusparese)	14 T	7 T	!!! I	Doppelsehen
2	seit 2 M mot.u.sensibl.Störungen re Bein u.Denk-Merkstörungen.-Nystagm.,bds.Innen- ohrschwerhörigk.,lat.Parese re Arm,re Bein paret.,BDR neg.,Bab.+,Koordinat.-u.Sensib. störungen, psychisch verlangsamt.	60 T	- -	- IV -	
3	seit 14 T desorientiert, Durst,Müdigkeit konj.Blickparese nach li,Nyst.,Bab.+, Ko- ord.-stör.,Agraphie,Apraxie,Akalkulie. 8 T nach Therapiebeginn schwere Sehstör.	14 T +	35 T	(!) II	Sehstörung
4	seit 35 T Schwindel,Erbrechen,Nystagmus geringe Facialisparese,Koord.-störungen	35 T +		II	
5	seit 18 T Paraesthesien,seit 5 T Schwind. Kopfzittern,Horner re,Nyst.,Ruhetremor Kopf u.re Daumen, artik.Sprachstör., Ko- ord.-stör.,Hypästhesie in Trig.-bereich	18 T +	30 T	(!) II	Tremor,Trig.- sensibilität
6	seit 6 T Doppelsehen,Schwindel.-Bds.Inter- nusparese, Nystag.,BDR?,Koord.-störungen	6 T =	8 T	!!! I	Doppelsehen
7	seit 2 M Paraesthesien beider Beine	56 T -	(50 T)	II	
8	seit 14 T Halbseitenparese re, BDR neg., Babinski li +	14 T +	5 T	!!! I	Hemiparesen
9	seit 5 W Beinparesen, Sehstörungen. - Rasche Zunahme bis Gehunfähigkeit, Atem- behinderung, Visusverfall, Urinretention	35 T +	21 T	!!! II	Paraparesen Blasenstörung.
10	seit 7 T Harnverhaltung nach "Vernoben" u.chiroprakt.Redressement.-BDR schwach, hohes Reflexniveau,Sensib.-störungen	7 T =	4 T	!!! I	Blasenstörung.
11	seit 8 T Doppelsehen,Schwindel,Paraestn. an Händen vor 3 W.	8 T =	6 T	!!! I	Doppelbilder
12	seit 4 W (od.6 M) zunehmende Schwäche li Bein,Blasenstör.,seit 8 T Doppelbilder. Abduc.-parese, BDR schwach,Bab.li +,Kloni Koord.-stör., re Astereognosie	28 T?	- -	IV -	
13	seit 4 M zunehmend Parästh. an ganzen Körper,seit 1 M Doppelsehen.Blasen- u. Mastdarmchwäche.-Bab.li +, Koord.-stör.	120 T + (30 T +)	50 T	II	Parästhesien
14	seit 28 T Paraesthesien an beiden Beinen BDR neg.,li inkonst.Oppenheim,Sensib.stör.	28 T +	- -	IV -	
15	seit 6 M Sehstörungen.-Nyst., Bab.+, ge- ringe Hüftparese re, geringe Koord.-stör., seit 4 W Spastica	180 T (28 T)	21 T	II	Spastik
16	vor 6 M Paraesth.li Bein.Seit 5 W wandernd Paraesth.an ganzen Körper.Doppelsehen. - Geschmacksstör., BDR neg.,lebh. Reflexe	35 T +	14 T	II! II	Doppelsehen Paraesthesien
17	seit 14 T sich ausbreit. Paraesthesien seit 5 T Verschwommensehen.BDR neg.Bab.+	15 T + (5 T -)	14 T	!!! I	Paraesthesien Doppelbilder
18	seit 8-10 W wandernde Paraesth.-Seit 3 W Doppelsehen.-Abduc.parese,Nystg.,Corneal- reflex und Trig.sensib.abgeschwächt.Peri- phäre Facialisparese,Koord.stör.,BDR schwach	70 T (21 T +)	14 T	!!! I	alles gleich- mäßig

19	seit 3 M zunehmend Paraesth., seit 60 T Kraftlosigkeit, Blasenstörungen.-Nystagm., li Arm spast. Parese, BDR neg., spast. Paraparese d. Beine. Koordinationsstörungen	90 T + (60 T +)	10 T	!!!	II Paresen
20	seit 12 T linksseitig ausbreit. Paraesth., Kraftverlust.-Arme li Tonuserhöh., Bab. re +? Koord.-störungen. Sensib. li gestört	12 T +	14 T	(!)	I Paraesthesien
21	seit Monaten Schwäche d. Beine, seit 14 T Sprachstörungen	M +	14 T		II Paresen
22	vor 3 M vorübergeh. Paraesthes. li Bein. Vor 14 T vorübergeh. Paraesth. li Bein.-Seit 8 T Schwindel, Schwäche li Bein	14 T + (8 T +)	10 T	!!!	II Paresen, Koordination
23	seit 1 M (in dieser Zeit Hg-Schmierkur) zunehmend Paraesth. an ganzen Körper, Zwangslachen. Bab. +, Facialisschwäche li, Sensio. und Koordinationsstörungen	30 T +?	5 T	!!!	II Sensible Stör Koordination
24	vor 1,5 J für M Paraesth. u. Schwäche d. Beine Seit 45 T Wiederholung, auch Hände befallen. Nyst., spast. Tetraparese, BDR neg., Koord.-stör.	45 T	35 T		II Paresen
25	seit 15 J. gelegentl. Schwäche u. Paraesth. in Extr. Seit 6 W Doppelbilder.-Nyst., Augenmuskelparesen, Paresen re Arm u. Bein, Koord.-stör.	45 T	6 T	!!!	II Abducensparesen
26	vor 2 J vorübergehend Sehstörungen. Seit M zunehmend Paraesth. u. Schwäche in Beinen.-Nyst. Bab. +, Koord.-stör., seit 5 T Blasenstör.	270 T (35 T) 5 T			III Paresen
27	vor 4 J retrobulb. Neuritis, abgeheilt.-Seit 3 W Schwindel, Schwäche, Doppelbilder.-Nyst., Bab. li +?, reaktionslose Pupille re	21 T +	(14 T)	!!!	I Schwindel
28	vor 3 M Sprachstör. u. Paraesth. u. Schwäche li Hand. Seit 3 W (auf Stunde genau) zunehmend Paraesth., Schwäche bis Lähmung li Seite	21 T +	4 T	!!!	II Hemiparesen
29	vor 13 J Gleichgew. stör.-Vor 6 J. Wdhlung.-Vor 3 J Wdhlung + li-Seitenparese. Jetzt Wdhlung.-Bab. +, Papillenatrophie, BDR neg., spast. Paraparese, Koord. stör. Blase-Darm-Inko.	24 T +	-		IV -
30	vor 2 J Fusparaesth.-Vor 1 J Parese re Bein. Jetzt Facialistic, Paraparese d. Beine, Bab. bds. +, BlasenDarm-Inkontinenz	M +	21 T	(!)	III alles gleichmäßig
31	vor 7 J Schub mit Paraesth. u. Schwindel vor 6 J " " Lähmungen re Seite vor 4 J " " " li Seite Jetzt seit 3 T Paraesth. + Verschwommensehen	3 T +	6 T	(!)	II Paraesthesien
32	vor 2 J Beinparaesth.-Vor 1 J Blaseninkont. Jetzt Beinparaesth., Paraparese, Doppelsehen. Nyst., Bab. +, Koord. stör., Blase	28 T +	42 T		II Doppelsehen
33	vor 2 J Sprachstör. u. Paraesth.-Vor 6 J. Wdhlung. Vor M Wdhlung mit Sprachstörung. Jetzt Doppelbilder, Paraesth. ganzer Körper, Nystag., Facialisparesen, Augenmuskeltör. Sprachstörung	8 T +	5 T	!!!	I alles gleichmäßig
34	seit 5 J ca 4 Schübe mit Paraesth., Blasenstörungen, Beinparesen.-Jetzt: Nystag., re Armparese, Koord.-störungen, re Bein schwach	W	W		III (Paraesth.)

Ich untersuchte ferner die Frage, wie sich eventuelle Besserungen der Paresen und des Reflexverhaltens zeitlich und dem Ausmaß nach zueinander verhielten.

Von den 40 behandelten Fällen waren nur 17 für eine solche Untersuchung geeignet (die anderen hatten nur Augenmuskelerkrankungen, Blasenstörungen, sensible Störungen oder die Besserungsrate 1V).

Von diesen 17 Fällen wurden

Paresen und Reflexe gleichmäßig u. gleichzeitig gebessert	b. 4 Fällen
Paresen vor den Reflexen gebessert	b. 6 Fällen
Paresen mehr als Reflexe gebessert	b. 7 Fällen

17 Fälle

In der Mehrzahl der Fälle wurden also die Paresen eher oder besser beeinflusst als das Reflexverhalten (letzteres wurde bei einem Teil der Patienten sogar überhaupt nicht gebessert, während die Paresen deutliche Rückbildung zeigten).

Man kann also folgern, daß die Paresen besser ansprechen als das pathologisch veränderte Reflexverhalten.

Im Zusammenhang mit der Frage, ob bei chronisch-remittierenden Verläufen eine wiederholte Cortison-Anwendung zu empfehlen ist, möchte ich den Krankheitsverlauf von zwei derartigen Fällen schildern. Es handelt sich um

Fall 9:

Diese Patientin wird in meiner Arbeit unter "1. Schub" geführt, weil bereits während der ersten Krankheitswochen mit der Cortisonbehandlung begonnen wurde. Das innerhalb von etwa 14 Tagen entstandene schwere Krankheitsbild mit querschnittsartigen Erscheinungen, beginnender Atembehinderung und starkem Visusverfall ließ den Verdacht auf eine Neuromyelitis optica aufkommen. Dieser erste schwere Schub konnte unter Prednisonbehandlung in wenigen Tagen gestoppt und dann im Verlaufe von Wochen zu deutlicher Rückbildung gebracht werden. Mit dem Absetzen des Prednison kam es zu erneuter Zunahme der Krankheitserscheinungen. Der nun folgende Krankheitsverlauf, den wir seit über zwei Jahren verfolgen können, zeigt in seinem ständigen Auf und Ab, der Folge von Verschlechterung und Besserung, eine deutliche Abhängigkeit von der mehrfach unterbrochenen und immer wieder begonnenen Cortisonbehandlung. Die Opticusbeteiligung scheint sich jetzt unter Bildung einer partiellen Atrophie etwas stabilisiert zu haben. Das annähernd querschnittsartige Bild mit Paresen der unteren Extremität und hochgradigen Sensibilitätsstörungen in demselben Be-

reich zeigt jedoch deutliche Schwankungen. So kam es bei Unterbrechungen der Cortisonbehandlung, sei es um eine Hg-Schmierkur durchzuführen, sei es um eine notwendig gewordene Appendektomie durchzuführen, stets zu deutlicher Verschlechterung der Paresen. Als die 6. Cortisonbehandlung auf Wunsch der Patientin abgesetzt und eine Rohkost-Diät durchgeführt wurde, kam es innerhalb von 2 - 3 Wochen zu aufsteigenden sensiblen Störungen, Armparesen (welche bis dahin noch nicht dagewesen waren) und Doppelbildern schon beim Blick geradeaus. - Die daraufhin neu angesetzte Therapie mit Dexamethason führte in wenigen Tagen zur Aufhellung der sensiblen Erscheinungen von oben nach unten, zum Verschwinden der Armparesen und der Doppelbilder.

Wir haben bei dieser jungen Patientin im Verlaufe von etwas über 2 Jahren nicht weniger als 6-mal mit dem Absetzen des Cortison eine Zunahme und mit Ansetzen der Therapie eine Besserung der Störungen beobachtet und stehen jetzt in der siebenten Cortisonbehandlung. Wir wollen jetzt einen Versuch mit einer Dexamethason-Erhaltungsdosis von 3 - 4 mg/die durchführen. - Im Verlaufe der Behandlung kamen bisher Prednison, Triamcinolon und Dexamethason zur Anwendung.

Fall 23:

Der Patient hat zur Zeit die dritte Cortison-Behandlung beendet.

Im Verlaufe der ersten Cortison-Therapie kam es innerhalb von 3 Tagen zu einer deutlichen Besserung von Symptomen, welche unter der vorhergehenden Behandlung (Quecksilber-Schmierkur) eher noch zugenommen hatten. - Nach 2 Jahren kam es zu einem erneuten Schub mit z.T. anderer Symptomatik. Auch hier außerordentliche Besserung. - Drei Monate nach dem 2. Schub erneute Verschlechterung, dabei zusätzlich Intelligenzstörungen. Unter hoher Decortindosierung (100 mg/die) kam es nach etwa 14 Tagen zu deutlicher Rückbildung der Erscheinungen. Unter langsamer Reduzierung der Dosierung wurde eine ambulante Dauertherapie mit Erhaltungsdosen von etwa 15 mg/die eingeleitet. In ihrem Verlauf kam es nach etwa 1/2 Jahr zu einer Verschlechterung im Befinden des Patienten, vor allem trat zusätzlich Fieber bis 39°C auf. Unter Beibehaltung der Decortin-Erhaltungsdosis wurde eine antibiotische Behandlung (Tetracyclin) durchgeführt. Nach etwa 1-2 Wochen kam es zur Entfieberung und Besserung des neurologischen Bildes. Jetzt wurde von Decortin (Prednison) auf Volon (Triamcinolon) umgesetzt (6 mg/die Dauertherapie). Es kam aber 6 Wochen nach Beginn der Volon-Therapie zu erneutem Fieber, welches z.Zt. noch anhält und auch auf Tetracycline nicht anspricht. Dabei trat auch erneut eine Verschlechterung des neurologischen Bildes ein. Gleichzeitig geklagte Kniebeschwerden mit geringem Erguß ließen sich vielleicht statisch erklären (Pat.hat Genu recurvatum) oder könnten im Sinne des sog. Steroidrheumas (auftretend mit Schmerzen und Fieber bei Absetzen oder Reduzierung von Cortison-Dauertherapie) erklärt werden. Die daraufhin vor 14 Tagen abgesetzte Cortison-Therapie (Volon) hat bis zum heutigen Tage keine wesentliche Änderung des Fiebers wie des neurologischen Zustandsbildes im guten oder schlechten Sinne bewirken können.

Patienten, welche bereits einen oder mehrere Schübe hinter sich hatten, kamen wegen erneuter Verschlechterung bei uns unter Cortison-Behandlung. Ich habe versucht, den Ablauf der früheren Schübe mit dem Verlauf der akuten Verschlechterung zu vergleichen, welche jetzt bei uns mit Cortison angegangen wurde. Dabei ergab sich folgendes Bild:

Fall

24	1. Schub 2. " cortisonbeh.	Beschwerden von ca 9 Monaten Dauer 45 Tage bestehende Beschwerden, Bess. 35 Tage nach Cortison
25	1. " 2. " cortisonbeh.	Beschwerden von ca 2 Monaten Dauer 45 Tage bestehende Beschwerden, Bess. 6 Tage nach Cortison
26	1. " 2. " cortisonbeh.	Beschwerden von ca 14 Tage Dauer chron. prog. seit 9 Monaten, geringe Bess. 35 Tage nach Cortison
27	keine genauen Zeitangaben für früheren Schub	
28	1. Schub 2. " cortisonbeh.	Beschwerden von ca 14 Tagen Dauer 21 Tage bestehende Beschwerden, Bess. 4 Tage nach Cortison
29	Besserungsrate IV	
30	ungenauae Zeitangaben für frühere Schübe	
31	1. Schub 2. " 3. " 4. " cortisonbeh.	Beschwerden seit 3 Wochen, Bess. 10 Tage nach Pyramidonkur Beschwerden über 14 Tage, dann Besserung Beschwerden über 14 Tage, dann Besserung Beschwerden seit 3 Tagen zunehmen 8 Tage nach Cortisonbehandlungsbeginn Besserung (doch zugleich 8 Tage Blasenstörungen)
32	1. " 2. " 3. " cortisonbeh.	Beschwerden für 3-4 Wochen, dann schnelle Besserung. ungenauae Zeitangaben 28 Tage bestehende Beschwerden, langsame Bess. 28-35 Tage nach Cortisonbehandlungsbeginn.
33	1. " 2. " 3. " 4. " cortisonbeh.	Beschwerden für ca 6 Monate " für wenige Tage " für ca 8 Tage " seit 8 Tagen, Besserung 5 Tage nach Cortison
34	Besserungsrate IV	

Der Vergleich des Ablaufes früherer Schübe mit dem jetzt mit Cortison behandelten Schub ergibt somit kein eindeutiges Bild zu Gunsten der Cortison-Therapie, denn auch die früheren Schübe kamen oft zu raschen Besserungen. Dabei muß allerdings bemerkt werden, das die Auswertung von Zeitangaben in alten Krankengeschichten auf große Schwierigkeiten stößt und Zeitangaben aus der Erinnerung des Patienten noch unzuverlässiger sind.

Zur Frage der Verhütung neuer Schübe ergeben sich folgende Überlegungen:

Unsere katamnестischen Erhebungen erfassten 38 Patienten. Zwischen dem Therapie-Ende und der Nachuntersuchung oder der brieflichen Auskunft lagen 2 Monate bis 2,5 Jahre (im Durchschnitt 13 Monate). Von diesen 38 Nachuntersuchten wiesen 10 Verschlechterungen oder neue Schübe auf. Die Möglichkeit, daß bei diesen rückfälligen Patienten vielleicht nicht hoch und lange genug Cortison gegeben wurde, ist wohl zu verneinen, da sich unter ihnen Fälle mit vergleichsweise hoher Initialdosis und großen Gesamtmengen befinden (75 bzw. 50 mg/die, 2680 bzw. 1800 mg Gesamtdosis. Siehe Tabelle Seite 32). Die Frage nach der Verhütung neuer Schübe muß also verneint werden. Allerdings ist zu bemerken, daß es sich bei der Behandlung der in dieser Arbeit erwähnten Patienten immer um eine vorübergehende Cortisontherapie handelte (wenn auch oft über mehrere Wochen). Die Frage, ob eine über mehrere Monate gehende Dauertherapie mit Cortison neue Verschlechterungen des Befindens verhüten konnte, ist an Hand des vorliegenden Krankengutes nicht zu beantworten.

Bei den chronisch-progredienten Fällen könnte (nach Wette²⁵) eine mit dem Einsetzen der Therapie eintretende Besserung Beweiswert erlangen:

Von unseren 6 in dieser Gruppe zusammengefaßten Fällen zeigten 3 überhaupt keine Besserung unter der Behandlung. Von den übrigen 3 zeigte

Fall 37 immerhin Besserung der seit einem Jahr zunehmenden Parästhesien und Paresen. Die Katamnese zeigt erneute Verschlechterung.

Fall 38 merkliche Besserung, der seit 7 Jahren bestehenden und im letzten Jahr zugenommenen Paresen. Katamnестisch seit 8 Monaten unverändert.

Fall 39 eine Besserung, der als sehr störend empfundenen Ausfälle der Sensibilität im Analbereich. Stuhl und Urin nach wie vor schwer zu halten. Paresen nur geringe Besserung.

Von einer mit dem Einsetzen der Therapie eingetretenen Wende im Befinden kann also bei dieser Gruppe der Patienten u.E. nicht gesprochen werden. Im Hinblick auf kleine Besserungen im Befinden muß bemerkt werden, daß bei diesen Kranken auch eine physikalische Therapie durchgeführt wurde.

Bei einer Einteilung des Krankengutes nach Syndrom-Typen stellte sich der Zusammenhang mit den Besserungsraten wie folgt dar:

A) 4 Fälle mit isolierten Hirnnervenbefall (Doppelbilder, Facialisparesie, Neuritis nervi optici)

Alle 4 Fälle erhielten Besserungsrate I
= 100% Besserung

B) 2 Fälle mit cerebral-halbseitigen Syndrom

1 Fall erhielt die Besserungsrate I
1 " " " " II

C) 7 Fälle mit nahezu rein spinaler Symptomatik

1 Fall erhielt die Besserungsrate I (nur Harnverhaltung)
1 " " " " II (nur sensible Störungen)
3 " " " " III (chron.-remitt. Fälle m. Paraparesen und Blasenstörungen)
2 " " " " IV (1 Fall rein sensibel)
(1 " chron.-progr. s. 15 J.)

= 28% Besserung

D) 27 Fälle Mischformen (meist von spinalen, cerebellar-ataktischen u. Hirnnervensymptomen)

4 Fälle erhielten die Besserungsrate I (erste Schübe)
15 " " " " II (erste Schübe oder chron.-remitt. Verläufe)
3 " " " " III (1 zweiter Schub
2 chron. progr. Verläufe)
5 " " " " IV (erste Schübe bzw. chron. progr. Verläufe)

= 70% Besserung

Kein cerebellare Syndrome, von denen Schaltenbrand und Abb unter 1300 Fällen nur 21 gefunden hat und die er nach seinen Erhebungen mit einer besonders schlechten Prognose glaubt versehen zu müssen, haben wir keinen einzigen Fall. Soweit cerebellär-ataktische Symptome im Rahmen von Mischformen vorkamen, waren ihre Besserungsergebnisse vielleicht etwas weniger eindrucksvoll und kamen später zur Rückbildung als andere Symptome.

Dosierung und Erfolg:

Nir haben an Hand der oben unter A bis D aufgestellten Syndrom-Typen festzustellen versucht, ob eine Abhängigkeit der Besserungen von der Höhe der Dosierung besteht:

In Gruppe A) war eine solche Abhängigkeit nicht festzustellen. Die Besserungen traten ebenso gut und schnell bei einer Dosierung von 20 mg/die wie 60 mg/die ein. Ein neuer Schub trat bei einem Fall ein, der nur 12 Tage behandelt wurde.

- In Gruppe B) trat die Besserung der zunächst recht schwer anmutenden Bilder rasch und gut ein sowohl bei 30 mg/die wie bei 50 mg/die
- In Gruppe C) wurde schneller Erfolg bei einem monosymptomatischen Fall von Urinretention erzielt.
Ein Fall von nahezu ausschließlich sensiblen Störungen sprach trotz höchster Initialdosierung von 80 mg/die nur langsam an, einem ähnlichen, aber länger dauernden Fall konnte trotz 40 mg/die nur die Besserungsrate IV gegeben werden. - Die anderen spinalen Formen zeigten, namentlich bei jahrelang bestehenden Beinpareesen mit beginnenden Blasenstörungen trotz Dosierung bis zu 40 mg/die wenig Besserung; wenn ein Erfolg zu verzeichnen war, dann eher bei Pareesen und Spastik, weniger bei Blasenstörungen.
- In Gruppe D) scheint eine gewisse Dosisabhängigkeit der Erfolge nachweisbar zu sein.
Bei einer Initialdosis von
- | | | | |
|--------------|----------------------|------------------------|-------------------|
| 20-30 mg/die | war in 50% der Fälle | Besserungsrate I u. II | erreicht. |
| 40-60 | " " " 79% " " | " | I u. II erreicht. |
| 75-80 | " von 2 Fällen | beide | gebessert. |

Auf die Tatsache, daß zwischen der Höhe der Initial- und Gesamtdosierung und der Verhütung neuer Schübe kein Zusammenhang zu bestehen scheint, wurde bereits hingewiesen.

Die verwendeten Hormone (Prednison, Triamcinolon, Dexamethason) zeigten keine auffälligen Unterschiede ihrer therapeutischen Wirksamkeit. Mit Dexamethason wurde nur 1 Patient der vorliegenden Krankengruppe behandelt.

Liquorbefunde und Besserungsrate:

In seinen "Statistischen Untersuchungen zum Problem der MS" hat Abb und Schaltenbrand²⁴ auf Grund der Liquorbefunde während und zwischen den einzelnen Schüben das Krankengut in normergische, anergische und hyperergische Fälle eingeteilt (s.S. 21). - Wir haben in allen 40 Fällen den Liquor vor Therapiebeginn überprüft, eine Punktion nach Therapieende konnten wir nur in 10 Fällen vornehmen. Eine Einteilung des Krankengutes in "normergisch, anergisch, hyperergisch" können wir also nicht vornehmen. Trotzdem haben wir, um einem möglichen Zusammenhang zwischen Liquorbefund und Besserungsrate nachzugehen, unsere

Fälle unterteilt in Liquores mit Zellzahlen von

0	-	12/3	= 14 Fälle. Davon haben	3	Bess.rate I)			
				5	"	II)	= 8 v. 14 F.	= 57%
				3	"	III		
				3	"	IV		
13/3	-	100/3	= 23 Fälle. Davon haben	6	"	I)		
				11	"	II)	= 17 v. 23 F.	= 73%
				2	"	III		
				4	"	IV		
über		100/3	= 2 Fälle. Davon haben	1	"	I)		
				1	"	II)	= 2 v. 2 F.	= 100%

Man könnte daraus folgern, daß den Patienten mit erhöhten Zellzahlen eine größere Erfolgschance gegeben ist ("hyperergische Fälle"). Im Gegensatz zu den Beobachtungen von abb und Schaltenbrand²⁴ fällt auf, daß auch die Patienten mit Liquores von 0-12/3 Zellen, also die "Aner-gischen" mit den schlechten Behandlungsaussichten, eine Besserungs-
quote von 57% aufweisen.

In 10 Fällen erfolgte eine Liquorkontrolle am Ende der Therapie:

Fall-nr. Zellzahlen Verhalten von Gesamt-Eiweiß

vor nach und Eiweiß-Quotient unter d. Therapie

	Therapie (x/3)	GE	vor	nach	Eq	vor	nach	Besserungsrate
3	85	3	48,0	26,0	0,42	0,27	II	
4	126	33	28,9	40,8	0,2	0,7	II	
10	175	19	28,0	43,0	0,7	0,38	I	
11	45	6	24,0	24,0	0,42	0,66	I	
13	31	4	48,0	36,0	0,66	0,87	II	
16	22	2	36,0	28,9	0,5	0,33	II	
21	72	26	52,8	48,0	0,85	0,82	II	
24	30	3	48,0	48,0	0,81	0,52	II	
29	36	2	36,0	43,0	0,36	0,63	IV	
32	13	5	31,0	31,0	0,18	1,16	II	

Die Zellzahlen hatten also in jedem Fall abgenommen. Ein Parallel-gehen mit der Besserungsrate besteht nicht, denn trotz Absinken der Zellzahl in Fall 29 wurde dabei nur Besserungsrate IV erreicht. Um-gekehrt haben Fälle mit nicht völlig normalisierten Liquor die Besse-rungsrate "Gut" erreicht.

Zwischen der erreichten Zellzahl-Senkung und eventuellen neuen Schu-ben scheint ebenfalls kein Zusammenhang zu bestehen, denn auch weit-gehend normalisierte Zellzahlen zeigten z.T. im Gefolge Rückfälle (Fall 13).

Das Gesamteiweiß zeigte in 5 der 10 Fälle keine Änderung oder sogar

Zunahme, in 4 der 10 Fälle eine Abnahme (in 3 Fällen zur Norm),
1 Fall zeigte von vornherein normale Höhe.

Von den 10 Fällen, deren Liquores nachuntersucht wurden, zeigten
3 katamnestisch Verschlechterung oder neue Schübe. Diese 3 Fälle
hatten bei der Liquorkontrolle eine Zunahme oder nur geringe Abnahme
der erhöhten Gesamt-Eiweiß-Befunde gezeigt.

Die Normomastix-Reaktion war bei 35 der 40 behandelten Fälle patho-
logisch verändert. Die Befunde erfuhren durch die Therapie keine we-
sentliche Änderung (soweit sie nachuntersucht wurden). Eine Parallele
zwischen den vor Beginn der Therapie festgestellten Kurven und später
eingetretenen Besserungen fand sich nicht.

Bei der D i s k u s s i o n der Therapie-Ergebnisse der von uns
behandelten 40 Fälle von multipler Sklerose ist auf folgende Gesichts-
punkte besonders hinzuweisen:

1. Unsere Durchschnitts-Besserungsquote liegt mit 58% so wenig über
der von Welte²⁵ angegebenen Quote der Spontanremissionen (40-50%),
daß wir uns nicht für berechtigt halten, auf Grund unserer durch-
schnittlichen Besserungsquote von einem Wert der Cortison-Therapie
zu sprechen.
2. Ein Vergleich mit dem Verlauf früherer Schübe (mit anderen Thera-
pieformen) ergibt ebenfalls kein eindeutiges Bild zu Gunsten der
Cortison-Therapie.
3. Eine Verhütung neuer Schübe durch eine zeitlich begrenzte Cortison-
Therapie konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.
4. Von einer Feste im Befinden von Patienten mit chronisch-progredien-
ten oder chronisch-stationären Krankheitsverläufen, wie sie von
Welte²⁵ als Beweis für eine Therapiewirksamkeit gefordert wird,
kann nicht gesprochen werden. Wenn trotzdem kleine Erfolge erzielt
wurden, so könnten diese auch auf gleichzeitig durchgeführte medico-
mechanische Übungen zurückgeführt werden. - An dieser Stelle müs-
sen aber Autoren erwähnt werden, welche bei alten stabilisierten
Formen der MS unter Cortison-Therapie Erfolge angeben
(Sigwald, Hébert, Quélin¹⁶; Alexander, Berkeley¹⁷).
5. Trifft man, entsprechend dem Vorschlag von Schaltenbrand²⁴, eine

Einteilung des Krankengutes in Fälle mit hyperergischen, normergischen und anergischen Liquores, so zeigt sich, daß hyperergische und normergische Fälle unter der Corticosteroid-Behandlung durchschnittlich die relativ besten Erfolgchancen haben. Ganz entsprechende Ergebnisse fand Schaltenbrand²⁴ (ohne Angaben über die jeweils angewendete Therapieform zu machen). Diesbezüglich scheint also kein Unterschied der Corticosteroidtherapie gegenüber anderen Behandlungsmethoden zu bestehen.

6. Zur Abgrenzung der Therapieerfolge von Spontanremissionen ist anzuführen, daß von 34 akuten Fällen 16 mit bemerkenswerter Schnelligkeit ansprachen, z.T. mit Symptomen, welche bereits längere Zeit auf andere Therapieformen weniger oder gar nicht angesprochen hatten. - Auf ähnliche Tatsachen weisen folgende Autoren hin: Weis, Sahlgren, Jönsson⁴; Walcher⁶; Feldman und Kidron⁸; Paulley¹³; Sigwald, Hébert, Quélin, Clément¹⁶; Jaklitsch¹⁸; Neubauer, Karges²². - Es finden sich aber auch gewichtige Stimmen, welche solche Erfolge dennoch nur als Spontanremissionen werten wollen oder zumindest Bedenken äußern: Alajouanine, Castaignet, Lhermitte⁷; Cossa, Bochet, Postel, Cannizard u. Martar¹¹; Ott¹⁹.
7. Von besonderem Interesse erscheinen uns Beobachtungen, welche zeigen, daß es mit der Gabe von HNR-Hormonen bzw. der Erhöhung der Dosis zu merklichen Besserungen, mit Absetzen oder Verringerung der Dosis zu erneutem Aufflackern der Krankheit kam (Fälle 9 u.z.T.23). Man wird hier an Probleme der Rheumatismusbehandlung erinnert. - Ähnliche Beobachtungen geben folgende Autoren an: Weis, Sahlgren, Jönsson⁴; Paulley¹³; Sigwald, Hébert, Quélin, Clément¹⁶; Jaklitsch¹⁸.
8. Ein Überleiten der zeitlich begrenzten Cortison-Therapie in eine Dauertherapie über viele Monate haben wir bei den von uns hier zur Diskussion gestellten 40 Fällen erst in 2 Fällen durchgeführt. Ohne schon Endgültiges sagen zu können, glauben wir doch, daß dabei zumindest gewisse Anhaltspunkte für eine günstige Beeinflussung des Krankheitsablaufes oder wenigstens der Symptomatik gegeben sind.
9. für die praktische Durchführung der Corticosteroid-Therapie bei

der Multiplen Sklerose hat es sich uns als zweckmäßig erwiesen, in der anfangs relativ niedrig gehaltenen Dosierung höher zu gehen (neuerdings bis auf 80-100 mg/die Prednisolon initial). Dies wird auch (s.B. 42, Gruppe D) statistisch ersichtlich, denn bei einer Initialdosis von

20-30 mg/die war in 50% der Fälle Besserungsrate I u. II erreicht

40-60 " " " 79% " " " " " " "

75-80 " waren von beiden Fällen beide gebessert.

Im Interesse einer sicheren Applikation und eines schnellen Wirkungseintrittes geben wir neuerdings in den ersten Tagen der Therapie die Hormone intravenös.

Z u s a m m e n f a s s u n g :

=====

Aus 23 Veröffentlichungen der Jahre 1950 bis 1960 zum Thema

"Cortisonbehandlung der Multiplen Sklerose"

werden kurze Auszüge gegeben und die wichtigsten Angaben zu Dosierung und Erfolgen in Tabellenform wiedergegeben. - Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Mehrzahl der Autoren einen Versuch mit diesen Medikamenten, zumindest bei frischen Schüben, befürwortet. - Es wird aber auch darauf hingewiesen, daß sich gewichtige Stimmen kritisch zum Wert dieser Therapie bei der Multiplen Sklerose äußern.

Die Ergebnisse der Cortison-Therapie von 40 an der Universitäts-Nervenklinik Frankfurt am Main behandelten Multiple-Sklerose-Kranken werden mitgeteilt. Es handelte sich um 28 erste und zweite Schübe, um 6 chronisch-remittierende und 6 chronisch-progrediente Verläufe. Die durchschnittliche Besserungsquote der ersten und zweiten Schübe betrug 80-86%, der chronisch-remittierenden Verläufe 50%, der chronisch-progredienten Fälle 17%. Die durchschnittliche Besserungsquote aller behandelten Fälle betrug 58%. - Hirnnervensymptome und Extremitätenpareesen zeigten am deutlichsten Besserungen, der pathologische Reflexbefund und Koordinationsstörungen am wenigsten. - Zur Abgrenzung gegen Spontanremissionen werden die bei einigen Fällen beobachteten schnellen Besserungen von länger bestehenden Symptomen angeführt. - In einem Fall konnte die Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes von Cortisongaben bzw. Therapieunterbrechungen oder Dosiserhöhung und Dosiserniedrigung deutlichgemacht werden. - Die Höhe der Anfangsdosierung scheint in manchen Fällen von Bedeutung für den Grad der zu erzielenden Besserung zu sein. - Patienten mit erhöhten Liquorzellzahlen durften größere Erfolgchancen haben als solche mit normalen oder nahezu normalen Zellzahlen, was den Erfahrungen bei anderen Behandlungsmethoden der Multiplen Sklerose entspricht.

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse läßt sich feststellen, daß eine Beeinflussung der Symptomatik der Multiplen Sklerose durch Corticosteroid-Therapie möglich ist. Ob darüber hinausgehende und weiterreichende, den Verlauf der Krankheit entscheidend beeinflussende Erfolge erzielt werden können oder nicht, muß noch offen bleiben. Jedenfalls erscheint es aber angezeigt, die Therapie der Multiplen Sklerose mit Corticosteroiden weiterhin zu erproben.

Literatur betr. Cortisonbehandlung der Multiplen Sklerose:

- 1 Jönsson, Britta; von Reis, Gösta; Sahlgren, Ernst
Nord.Med. 43, 380, 1950
- 2 Fog, Torben
Some experiences with ACTH-Treatment in disseminated sclerosis.
Acta endocrinolog. (Copenh.) 2, 213, 1952
- 3 Glaser, G.H.; Merrit, H.H.
Effects of corticotropin and cortisone on disorders of the nervous system.
J.Amer.Med.Assoc. 148, 898, 1952
- 4 von Reis, Gösta; Sahlgren, Ernst; Jönsson, Britta
ACTH and Cortisone in the treatment of Multiple Skleroses.
Acta psych. (Copenh.) 28, 429, 1954
- 5 Spira, Ralph; Einhorn, A.V.
Disseminated sclerosis and allied spastic condition. Adrenocorticotrophic hormones in combination with physiotherapy.
Brit.J.Physic.Med.N.S. 18, 134, 1955
- 6 Waleher, W.
Neue Gesichtspunkte in der Behandlung der Multiplen Sklerose.
Wien.Arch.Psychol. 5, 96, 1955
- 7 Alajouanine, Th.; Castaignet, Paul; Lhermitte, Francois
A propos du traitement de la sclérose en plaques par la cortisone.
Rev.Neurologique, 94, 352, 1956
- 8 Feldman, Saul; Kidron, David P.
Experiences with ACTH and Cortisone in Organic Diseases of the nervous system.
Mschr.Psychiatr.Neurolog. 132, 96, 1956
- 9 Claissé, R.; Suquet, Y.; Andreoli, G.
Metacortandracin bei der Behandlung der multiplen Sklerose.
Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1956
Jg. 72, Nr. 9-10-11, S. 256
- 10 Laux, Walter
Behandlung der Multiplen Sklerose mit Hydrocortison?
Die Medizinische, Jg. 1956, Nr. 38, S. 1363
- 11 Cossa, P.; Postel, J.; Bochot, Cannizard u. Tartar
Essai de corticothérapie de la sclérose en plaques
Presse med. 64, No.20, 447, 1956
- 12 Turon, R.; Giadordy, R.; Garde, R.
Les injections intra-rachidiennes d'hydrocortisone en Thérapeutique neurolog.
Presse med. 64, 1133, 1956
- 13 Paulley, J.W.
ACTH bei Multipler Sklerose
Brit.Med.J. 760, 1957

- 14 Meyer, H.H.
Cortisonbehandlung bei MS?
Med.Klinik 10, 403, 1957
- 15 Scheid
Cortison bei MS?
Med.Klinik 28, 1247, 1957
- 16 Sigwald, J.; Hébert, H.; Quétin, A.; Clément
Etude critique du traitement de la Sclérose en plaques par
l'hydrocortisone intraracnidienne.
La semaine des hopitaux, 33^e année, No.28, 1149, 1957
- 17 Alexander, L.; Berkeley, A.W.; Alexander, A.M.
Prognose und Behandlung der Multiplen Sklerose.
J.A.M.A. 166, 1943, 1958
- 18 Jaklitsch, Heinrich
Über die Therapie mit Hormonen in der Neurologie und Psychiatrie.
Med.Klinik, 1994, 1958
- 19 Ott, B.
Zur Cortison-Therapie der MS (Ein Vergleich mit anderen Behand-
lungsmethoden).
Nervenarzt 29, 35, 1958
- 20 Ploog, D.; Bleek, G.; Wenzel, U.
Die Behandlung der multiplen Sklerose mit NNR-Hormonen.
Klin. Wschr. Jg. 37, 18, 946-949, 1959
- 21 Wender, E.; Gutowski, J.
Zur Frage der Funktion der NNR bei der MS.
Wiener klin. Wschr. 648, 1959
- 22 Neubauer, Hellmut; Karges, Edith
Kortikosteroidbehandlung bei Neuritis nervi optici
Klin.Mb., Augenheilkunde, 134, 615-27, 1959
- 23 Thiele, W. und R.-M.
Die Anwendung von Corticosteroiden in der Neurologie.
Fortschr.Neurologie und Psych. Jg. 28, 12, 1960

Sonstige Literatur:

- 24 Abb, Lena; Schaltenbrand, Georges
Statische Untersuchungen zum Problem der Multiplen Sklerose
Dtsche Zschr.f.Nervenheilkunde, Bd. 174, 199-234, 460-481, 1956
- 25 Welte, E.
Die Therapie der Multiplen Sklerose (Eine kritische Betracht-
ung).
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med., 61, 362, 1955

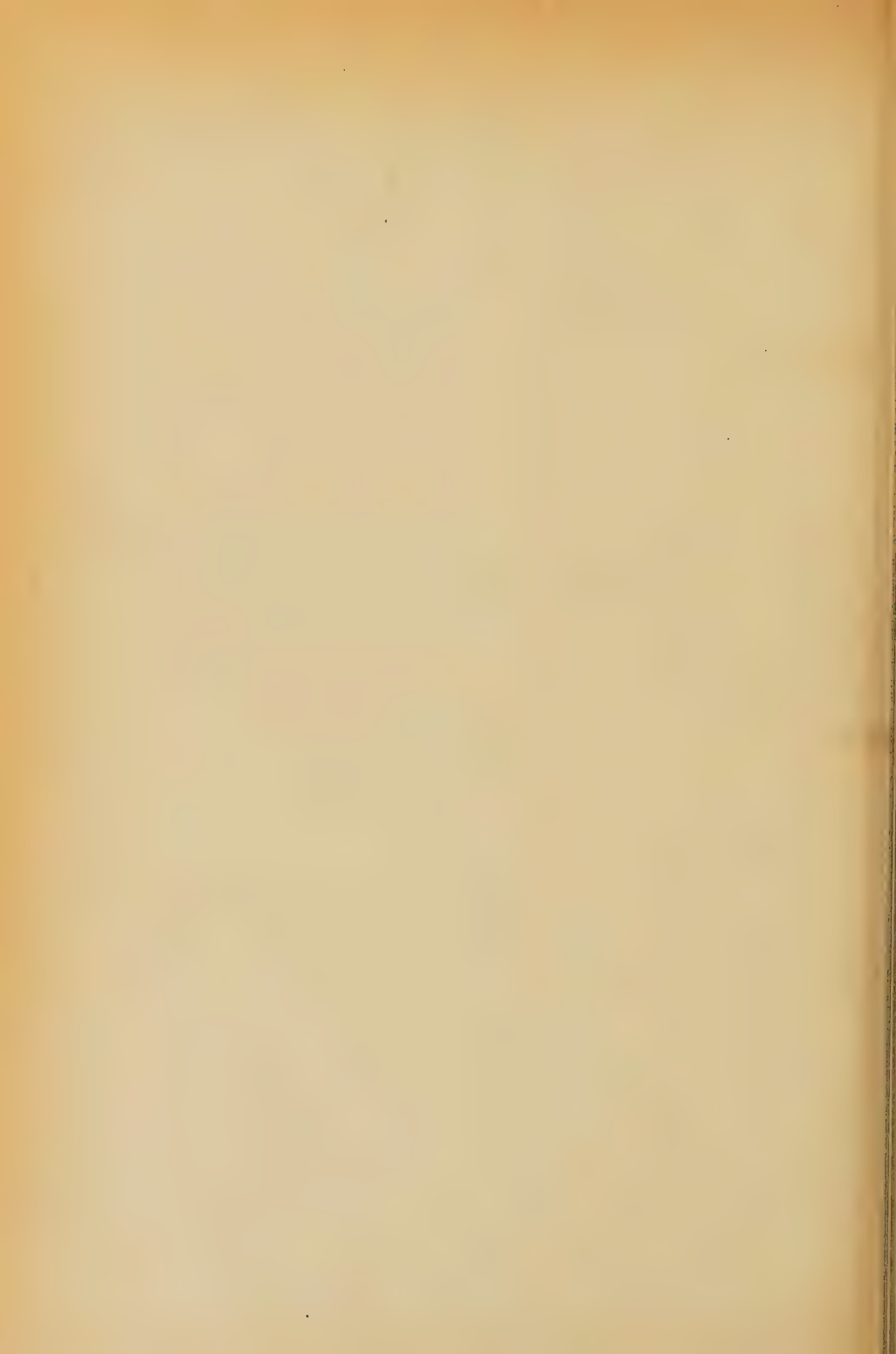
Welte, E.; Ross
Zur Behandlung der MS mit INH (Therapeut.krit.Beobachtungen).
Dtsch.Med. Wschr. 81, 11, 1956

- 26 Kracht
ref.Monatsspiegel der Fa.Merck, Darmstadt, 2/1958
50. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft f.Inn.Med.
- 27 Birkmeyer, W.; Langner
Katamnestische Untersuchungen bei MS
Wiener med. Wschr. 723, 1959
- 28 Martini, Paul
Über Kasuistik und Statistik in der Medizin
Klinische Wschr., 39. Jg., Heft 1, 1961

Nach Abschluss meiner Arbeit möchte ich dem Direktor der Universitäts-Nervenlinik in Frankfurt am Main, Herrn Prof. Dr. Z u t t, für die Überlassung des Themas, und Herrn Prof. Dr. Frowein für Hilfe und Anregung meinen Dank aussprechen.

Darmstadt, April 1962

Friedrich Blumenschein



Lebenslauf

=====

Am 30. Mai 1925 wurde ich als Sohn des Bankprokuristen Johannes Blumenschein und seiner Ehefrau Clara geb. Schmidt in Zittau in Sachsen geboren. Dort verlebte ich meine Kindheit und besuchte die Volks- und später die Oberschule für Jungen.

Nach meiner Einberufung zur Wehrmacht erhielt ich 1943 den Reifevermerk. Nach der Rückkehr aus russischer Gefangenschaft legte ich im Jahre 1946 das Abitur ab.

Infolge Gehbehinderung durch Kriegsverletzung kam ich nicht zum Studium und erlernte das Uhrmacherhandwerk. Anschließend war ich wegen einer Lungen-Tbc fünf Jahre in Heilstätten untergebracht.

Im Jahre 1954 nahm ich das Medizinstudium auf und legte 1957 das Physikum und 1960 das Staatsexamen an der Universität Frankfurt am Main ab.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung des Elisabethenstiftes zu Darmstadt.

Darmstadt, im September 1961

Friedrich Blumenschein

